

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR VORGESCHICHTE
UND KLINIK DES MYELOFIBROSE- UND OSTEOMYELO-
SKLEROSE-SYNDROMS

Erich Hofmann

1978

Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik an der
Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München (Direktor: Prof.Dr.E.Buchborn) und aus der
Abteilung Hämatomorphologie am Institut für
Hämatologie der Gesellschaft für Strahlen- und
Umweltforschung mbH / Assoziation mit EURATOM,
München (Vorstand: Prof.Dr.R.Burkhardt)

Vergleichende Untersuchungen
zur Vorgeschichte und Klinik des
Myelofibrose- und Osteomyelo-
sklerose-Syndroms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erich Hofmann
aus Amberg
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.R.Burkhardt

Mitberichterstatter: Prof.Dr.E.Buchborn

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.10.1978



Inhaltsverzeichnis	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	2
1. Definition und nosologische Stellung	2
2. Ätiologie und Pathogenese	3,4
3. Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn	5
4. Krankheitsverlauf	5
1. Übergang einer Polyzythämie vera bzw.einer Chronisch myeloischen Leukämie in eine MF-OMS	5
2. Komplikationen (ohne Endstadium)	6
3. Übergang in einen akuten Blastenschub	7
4. Todesursachen	7
5. Krankheitsdauer und Prognose	7,8
C. Material und Methoden	8
1. Diagnosesicherung	8
2. Umfang des Krankengutes	9
3. Vorgehen bei der Datensammlung	10
1. Formblattentwurf	10
2. Sammlung der Daten	10
4. Bildung statistisch auswertbarer Gruppen	11
D. Ergebnisse	12
1. Analyse der Familienanamnese	12
2. Zusammenfassung der Vorgeschichte	13
1. Die Bedeutung unspezifischer Entzündungen für die Entstehung eines MF-OMS-Syndroms	13,14
2. Kontakt mit toxischen Substanzen	14,15
3. Strahlenexposition	15
4. Das Auftreten der Tuberkulose	16
5. Der Einfluß der Vorgeschichte auf die Ent- wicklung verschiedener Verlaufsformen eines MF-OMS-Syndroms	17
Zusammenfassung	18

	Seite
3. Beginn der Erkrankung	18
1. Erste Symptome	18,19
2. Durchschnittsalter bei Symptomenbeginn	19
3. Durchschnittsalter bei Beginn verschiedener Verlaufsformen eines MF-OMS-Syndroms	20
Zusammenfassung	20,21
4. Der Krankheitsverlauf	21
1. Die Krankheitsdauer ab 1. objektiven Kriterium	21
1. Gesamtaufstellung	22
2. Krankheitsdauer bei Männern und Frauen	22
3. Erreichtes Lebensalter bei unterschied- licher Krankheitsdauer	22,23
2. Die Krankheitsdauer bei unterschiedlichen Verlaufsformen	23,24
3. Übergang in einen akuten Blastenschub bei verschiedenen Verlaufsformen	24
Zusammenfassung	25
5. Klinische Daten zum Zeitpunkt der Diagnose- stellung	26
1. Gesamtaufstellung	26-29
2. Auswertung der klinischen Befunde	30
1. Blutbildveränderungen bei MF-OMS	30
2. Zusammenhänge zwischen Ausmaß der Spleno- megalie bzw. Hepatomegalie und quantitativen Blutbildveränderungen	30
A. Korrelation zwischen Milzgröße und Ery- throzytenzahl	30
B. Korrelation zwischen Milzgröße und Leu- kozytenzahl	31
C. Korrelation zwischen Milzgröße und Thrombozytenzahl	31
D. Korrelation zwischen Milzgröße und Auf- treten unreifer Vorstufen der Granulo- zytopoese (Linksverschiebung)	32
E. Korrelation zwischen Splenomegalie und Hepatomegalie	32

	Seite
F. Korrelation zwischen Hepatomegalie und Blutbildveränderungen	33
3. Beurteilung der Alkalischen Leukozytenphosphatase bei MF-OMS	33
4. Verhalten der Eiweißkörper im Serum	34
5. Chromosomenanomalien	34
6. Röntgenologische Veränderungen	34
Zusammenfassung	35
3. Blutbildkonstellationen bei Diagnosestellung	36
1. Vorkommen der häufigsten Konstellationen	36
2. Blutbildkonstellationen bei unterschiedlicher Pathogenese	36
Zusammenfassung	37, 38
6. Hämatologische Befunde und Krankheitsdauer	38
1. Blutbild	38, 39
2. Milzgröße bzw. Lebergröße und Überlebenszeit	39
3. Erythrozytenlebensdauer und Überlebenszeit	40
Zusammenfassung	41
7. Komplikationen bei MF-OMS (ohne Endstadium)	41
1. Nierenerkrankungen	41, 42
2. Blutungen	42
3. Sek. Gicht	42
1. Korrelation zwischen Harnsäurespiegel und Leukozytenzahl	42, 43
2. Korrelation zwischen Harnsäurespiegel und Milzgröße bzw. Lebergröße	43
4. Lebererkrankungen (ohne portale Hypertension)	43
5. Portale Hypertension und Ösophagusvarizen	44
6. Milzinfarkt	44
7. Sek. Infektion	44
8. Thrombose	44
Zusammenfassung	45

	Seite
8. Todesursachen	46
1. Häufigste Todesursachen	46
2. Todesursachen bei Männern und Frauen	46
3. Todesursachen bei verschiedenen Verlaufsformen	46,47
Zusammenfassung	47
E. Diskussion	48
1. Mögliche Ursachen und Auslözungsfaktoren eines MF-OMS-Syndroms	48
A. Das Auftreten unspezifischer Entzündungen	48
B. Chemische Noxen und Strahlenexposition	49,50
C. Das Auftreten der Tuberkulose	50,51
2. Zur strukturellen Pathogenese	51
3. Klinisches Bild und Prognose	52
A. Erste Symptome	52,53
B. Hämatologische Befunde	53-55
4. Krankheitsdauer und Prognose	55,56
5. Komplikationen und Todesursachen	57
F. Zusammenfassung	58-60
G. Literaturverzeichnis	61-79

A. Einleitung

Mit der Entwicklung neuer Methoden der Knochenmark-biopsie und den Fortschritten auf dem Gebiet der histologischen Präparation (Bu 66a, Bu 66b) ist die Beurteilung morphologischer Veränderungen des Knochenmarks zum entscheidenden Instrument zur Sicherung der Diagnose einer Myelofibrose (MF) und Osteomyelosklerose (OMS) geworden. Anhand von histologischen Präparaten, die in den letzten Jahren 1960-74 erstellt wurden, und durch statistische Auswertung klinischer Daten aus Krankengeschichten und ärztlichen Verlaufsberichten bei insgesamt 297 Patienten soll in dieser Arbeit Fragen nachgegangen werden, die bis heute ungeklärt geblieben oder nicht ausreichend behandelt worden sind: Gibt es Hinweise aus der Familienanamnese und aus der Vorgeschichte der Patienten über mögliche Ursachen und Auslösfaktoren eines MF-OMS-Syndroms? Welchen Einfluß haben Vorkrankheiten, Geschlecht und Alter auf die Krankheitsdauer, auf die Verlaufsform und die Prognose? Unterscheiden sich die beiden Verlaufsformen MF-bzw. OMS-Syndrom hinsichtlich des klinischen Bildes, der Komplikationen und der Todesursachen?

B. Literaturübersicht

1. Definition und nosologische Stellung

Das Krankheitsbild der Myelofibrose und Osteomyeloid-sklerose ist gekennzeichnet durch die Symptomentrias: Fortschreitende Verödung des Knochenmarks mit unterschiedlicher Fibrose bzw. Osteosklerose, extramedullärer Blutbildung vor allem in Milz, Leber und anderen Organen (Bo 62, Be 70, Hu 74), und durch ein erythro - myeloisches Blutbild als Folge einer Ausschwemmung unreifer Vorstufen der Erythropoese und Granulozytopoese.

Seit den ersten Beobachtungen über myelofibrotisch-osteosklerotische Knochenmarkveränderungen von Heuck (1879) (He 79) gehen die Meinungen über die Natur, Ätiologie und Pathogenese dieses Krankheitsbildes auseinander:

Eine Reihe von Autoren sehen die MF-OMS als eine aleukämische Form der Chronischen Myelose mit begleitender Markfibrose an (Me 37, He 47, Bl 50, Ta 50, Pi 62, Hi 68). Rohr zählt das Krankheitsbild zu den Retikulosen und prägte den Begriff der "Osteomyeloretikulose" (Ro 56).

Als in zunehmendem Maße Zusammenhänge zwischen der MF-OMS und anderen proliferativen Erkrankungen des Knochenmarks wie der Chron. myeloischen Leukämie (CML), der Polyzzythämia vera (PV), der akuten Myelose und der megakaryozytären Myelose erkannt wurden, fand die Zuordnung der MF-OMS zu dem von Dameshek 1951 geprägten Begriff der "myeloproliferativen Erkrankungen" (Da 51) eine Reihe von Anhängern (Of 60, Bo 62, Bo 64, Le 63). Demgegenüber sehen andere Autoren in der MF eine Reaktion des Knochenmarks auf chronisch entzündliche Prozesse:

Apitz vertrat 1938 die Ansicht, daß ein organspezifisches Kapillargift an den Knochenmarkendothelien angreife und dort eine toxische Schädigung bewirke. Diese führe zu einer Gewebsinfiltration mit Bildung von Fasermark, das am Endost in Bindegewebsknochen übergehe (Ap 38).

In neuerer Zeit wurde die Interpretation der MF als Knochenmarkzirrhose von einer Reihe anderer Autoren gestützt (An 58, St 51, St 53, Kl 58, Ha 59, Pe 58, Fr 61).

Diese Beobachtungen, der leukämieartige, autonom-proliferative Charakter der MF-OMS einerseits und die exogen, bzw. experimentell auslösbare Markfibrose andererseits, führten zu der Annahme, daß es eine idiopathische und eine exogen reaktive Form der MF-OMS gebe (An 58, Hu 66).

Aufschluß über diese Zusammenhänge erhoffte man sich in neuerer Zeit durch zytogenetische und biochemische Untersuchungen. Aber weder die Studien über Chromosomenanomalien (No 62, Go 64, San 70, Za 71), noch die Untersuchungen spezieller Enzyme bei Granulozyten (Ko 58, Ta 60) und Erythrozyten (He 60, Go 66) konnten die Identität der idiopathischen und exogen-reaktiven Form beweisen.

2. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des MF-OMS-Syndroms ist bis heute unbekannt. Nach Einwirkung ionisierender Strahlen wurden Knochenmarkfibrosen gehäuft beobachtet (Ma 31, La 55, Li 49, An 64). Vereinzelt wurde eine MF bei Endangitis obliterans (Wi 42, Zi 56) und Periarteriitis nodosa (We 50) beschrieben. Pantlen (Pa 52) und Hunstein (Hu 74) wiesen auf die Bedeutung unspezifischer Entzündungen wie Tonsillitiden als mögliche Auslösfaktoren hin. Diese von Andreasen (An 58) und Stodtmeister (St 51, St 53)

gegebene Schilderung der Pathogenese weist große Ähnlichkeit mit dem Ablauf des rheumatischen Krankheitsgeschehens auf.

Durch zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen gelang es auf verschiedenen Wegen ein MF-Syndrom zu erzeugen. So konnten durch Fremdeiweißapplikation (Pe 24, Pe 53, Ok 60, Ha 67) Antigen-Antikörperreaktionen mit nachfolgender Myelonekrose ausgelöst werden, die vorübergehend zu generalisierter MF mit extramedullärer Blutbildung und Splenomegalie führten. Ähnliche Veränderungen wurden durch experimentell erzeugte Ischämie im Knochenmark (Ru 60), durch Applikation chemischer Noxen wie Bleiacetat (Se 63), Saponin (Ar 69) und ionisierender Strahlen (Ko 64, St 68, Du 69) hervorgerufen. Auf eine mögliche Virusätiologie weisen experimentelle Untersuchungen an Mäusen und Ratten hin (Up 55, Va 69).

Diese experimentell erzeugten Myelofibrosen sind allerdings im Gegensatz zur MF des Menschen bei Absetzen der Noxe reversibel! Somit konnte auch durch experimentelle Studien der Beweis nicht erbracht werden, daß idiopathische und experimentell erzeugte MF identisch sind. Das gehäufte Auftreten einer Tuberkulose bei Patienten mit einem MF-OMS-Syndrom wurde von verschiedenen Autoren bestätigt (Cr 48, Ts 51, An 61, Bo 53, Ma 54, Ra 60, Sa 66, Bu 73). Über die Bedeutung des Auftretens der Tuberkulose gehen die Meinungen auseinander: Einige Autoren sprechen der Tuberkulose einen pathogenetischen Einfluß zu (Cr 48, Ts 51), andere sehen die Tuberkulose als Komplikation bzw. als Folge einer verminderten Resistenz bei einem MF-OMS-Syndrom an (An 61, Ma 54, Be 56).

Zusammenfassung:

Das gehäufte Vorkommen unspezifischer Infekte und das gehäufte Auftreten einer Tuberkulose bei menschlicher MF oder OMS sowie tierexperimentelle Untersuchungen,

bei denen durch Antigen-Antikörperreaktionen eine MF erzeugt werden konnte, weisen auf eine mögliche Immunpathogenese, evtl. im Sinne einer Autoimmunerkrankung (Sh 63) hin.

3. Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn.

Die Erkrankung manifestiert sich meist jenseits des 40. Lebensjahrs, kann aber auch bei Kindern auftreten (Ro 58, Say 64, To 69).

Ward und Block ermittelten ein Durchschnittsalter von 60,5 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose (Wa 71). Durch Auswertung verfügbarer anamnestischer Hinweise auf erste Symptome errechneten sie ein Durchschnittsalter von 56 Jahren bei Krankheitsbeginn. Bouroncle und Doan (Bo 62) und Hunstein (Hu 74) konnten einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40.-70. Lebensjahr beobachten. Signifikante Unterschiede zwischen Myelofibrose und Osteomyelosklerose hinsichtlich des Erkrankungsalters werden in der Literatur nicht angegeben.

4. Krankheitsverlauf

1. Übergang einer PV bzw. CML in eine MF-OMS

Die Angaben über die Neigung einer typischen, jahrelang bestandenen PV (im Gegensatz zum polyzythämischen Vorstadium einer MF-OMS) zum Übergang in eine MF-OMS sind unterschiedlich:

Angaben über eine Häufigkeit bis zu 25% der Fälle (Sch 52, Be 53, Ro 60, Da 69) stehen in neuerer Zeit niedrigere Zahlen gegenüber: 3% (Bo 62), 5% (De 64), 7% (Sz 66), 5% (IK 67) und 4% (Bu 69).

Seit Anwendung von Zytostatika und Röntgenbestrahlung kamen zunehmend Fälle zur Beobachtung, bei

denen eine CML in eine MF-OMS übergang (Ri 60, Hu 65, Kr 66, Bu 73).

2. Komplikationen (ohne Endstadium)

Im Vordergrund stehen die Komplikationen, die als Folge einer gestörten Hämatopoese und eines Hypersplenismus in Erscheinung treten. Wesentliche Ursache einer auftretenden Anämie ist neben der gestörten Erythropoese die Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer (Br 65). Die bei den meisten Patienten zu beobachtende Anämiesymptomatik kann auch bei normaler Gesamtmenge der roten Blutkörperchen gefunden werden, wenn die "effektiv" zirkulierende Erythrozytenmenge vermindert ist (Hu 65a). Daneben werden schwere Thrombozytopenien gesehen, die zur hämorrhagischen Diathese führen (Bo 62, Be 70). Zahlenmäßig umfangreicher sind die Hinweise auf eine sek. Infektion als Komplikation einer MF-OMS (Bo 62, Si 69, Wa 71).

Eine weitere häufig auftretende Komplikation ist das Vorkommen einer sek. Gicht als Folge eines erhöhten Harnsäurespiegels (Ko 56, Ly 62).

Ward (Wa 71) fand bei Diagnosestellung in 62% der Fälle, während des gesamten Krankheitsverlaufs in 92% der Fälle eine Hyperurikämie.

Portaler Hochdruck, Aszites und Ösophagusvarizen werden bei MF-OMS in unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet (Na 62, Ro 66, Wa 71), von Ward sogar in 17% der Fälle.

Die Tuberkulose, deren Auftreten vor einem MF-OMS-Syndrom von manchen Autoren ein pathogenetischer Einfluß zugeschrieben wird (s. Abschn. 2), tritt nicht selten auch als Komplikation in Erscheinung (An 61, Sam 66, Wy 50).

3. Übergang in einen akuten Blastenschub

Die Entwicklung einer akuten, meist therapie-refraktären Myeloblastose aus einer MF-OMS wurde häufig beobachtet (Bo 62, Si 69, Ha 59, Be 56, Pa 69, Bu 73). Bouroncle, Silverstein und Patakfalvi fanden eine Übergangshäufigkeit von 20% der MF-OMS-Patienten. Eine niedrigere Übergangsrate wird von Hartmann (5%) und Beyreder (8%) angegeben. Burkhardt fand in der Literatur eine unterschiedliche Tendenz bei MF und OMS zum Übergang in einen Blastenschub: Bei 235 MF-Fällen gingen 9,3%, bei 266 Fällen mit OMS nur 3,7% der Fälle in einen Blastenschub über (Bu 74).

4. Todesursachen

Über die häufigsten Todesursachen liegen unterschiedliche Angaben in der Literatur vor. Eine Gegenüberstellung zeigt Tab. 1.

Ward gibt als häufigste Todesursache die Kombination von Herzversagen und Pneumonie an. Demgegenüber haben Bouroncle und Silverstein den bei etwa einem Viertel der Patienten aufgetretenen Blastenschub als alleinige Todesursache angegeben, obwohl auch hier die in der Tabelle aufgeführten Ereignisse als Todesursache in Frage kommen.

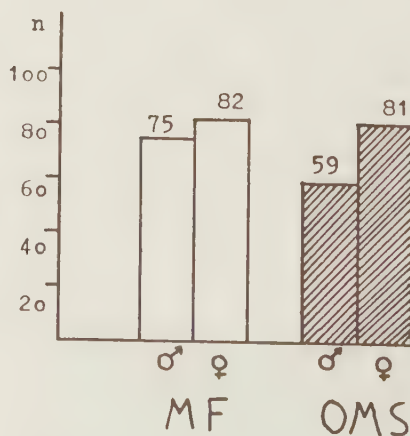
5. Krankheitsdauer und Prognose

Koler (Ko 57) und Silverstein (Si 69) ermittelten bei 143 bzw. 89 Patienten eine mittlere Krankheitsdauer von 4-4,5 Jahren nach Diagnosestellung. Demgegenüber stehen Beobachtungen von Pitcock (Pi 62)

Tabelle 1 - Todesursachen in der Literatur

	Bouroncle (Bo 62)	Silverstein (Si 69)	Ward (Wa 71)
	%	%	%
Sekundärinfektion	21,9	12	62,9
Herzversagen	11	33	41,8
Blutungen (cerbro-vask.Ereign.)	18,1	25	22,2
Urämie			18,5

Tabelle 2- Umfang des Krankenguts



Gesamtzahl der Fälle: MF n=157 OMS n=140

und Rosenthal (Ro 69), die eine Überlebensdauer von 1,4 Jahren gefunden haben, Ward und Block (Wa 71) errechneten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 5,2 Jahren, Bouroncle und Doan (Bo 62) hingegen von 2 Jahren und 3 Monaten nach Diagnosestellung.

Diese erheblichen Abweichungen könnten damit erklärt werden, daß bei den genannten Autoren nicht differenziert wurde zwischen einer jahrelang bestandenen, typischen PV bzw. einer CML, die in eine MF-OMS übergegangen sind, der akuten Verlaufsform eines MF-OMS-Syndroms und den Fällen, bei denen eine chronische MF-OMS vorgelegen hat.

C. Material und Methoden

1. Diagnosesicherung

1.1. Sämtliche Präparate mit MF-OMS wurden einer Revision unterzogen. Schlecht auswertbare und zu kleine Präparate wurden nicht zur Beurteilung verwendet.

1.2. Zur Sicherung der Diagnose MF-OMS wurden histologisch charakteristische Veränderungen des Knochenmarks, das klinische Bild sowie die pathogenetische Entwicklung berücksichtigt.

Als histologische Kriterien wurden bei MF wie bei OMS eine Zunahme der Granulozyten, Megakaryozyten, Mastzellen und der arteriellen Blutgefäße im Knochenmark zusammen mit diffuser, kollagenisierender Markfibrose nachgewiesen (Bu 74). Die OMS weist darüber hinaus noch Geflechtknochenneubildung auf. Im übrigen unterscheiden sich MF und OMS nur graduell: Die MF zeigt im Durchschnitt der Fälle

mehr den Charakter einer exsudativen, die OMS mehr den einer proliferativen Entzündung.

Hinsichtlich der Pathogenese wurde unterschieden zwischen den Fällen, denen kein klinisch erkennbares Krankheitsbild vorausgegangen war und den Fällen, bei denen ein sogenanntes Vorstadium bekannt war.

Erstere lassen sich histologisch auf eine gemischt-zellige oder megakaryozytäre Myelose zurückführen. In den folgenden Untersuchungen wurden diese Fälle "ohne bekanntes klin. Vorstadium" den Fällen gegenübergestellt, bei denen

- a) eine typische PV, die jahrelang bestanden hatte, in eine MF-OMS übergegangen war
- b) die MF-OMS aus einer klinisch gesicherten CML hervorgegangen war
- c) die MF-OMS mit einem polyzythämischen Stadium (hyperplastisches Stadium) (Be 56) begonnen hatte.

Nur für die Fälle a)-c) wird in den folgenden Tabellen der Begriff "Vorstadium" verwendet.

1.3. Diagnosekontrolle bei Beurteilung mehrerer Myelotomien desselben Patienten.

1.4. Die in dieser Arbeit verwendeten Begriffe wie "Krankheitsdauer", "Krankheitsbeginn" bzw. "Beginn verschiedener Verlaufsformen" beziehen sich auf den Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome und sind nicht identisch mit dem eigentlichen Beginn der Erkrankung.

2. Umfang des Krankengutes

Insgesamt wurden die Biopsien und klinischen Daten von 297 Patienten zur Auswertung herangezogen: Tabelle 2. Davon entfielen auf MF 157, auf OMS 140 Patienten.

Das Verhältnis Männer : Frauen betrug bei MF 1 : 1,09,
bei OMS 1 : 1,37.

3. Vorgehen bei der Datensammlung

3.1. Formblattentwurf

Der Entwurf eines Formblattes diente der Erfassung und Katalogisierung ausgewählter klinischer, für die Materialsicherung wichtiger Befunde zum Zeitpunkt der Myelotomie. Daneben sollte durch anamnestische Angaben sowie durch Skizzierung des Krankheitsverlaufes einschließlich Komplikationen und Todesursachen die gesamte klinische Ausprägung des Krankheitsbildes erfaßt werden.

3.2. Sammlung der Daten

Die im Institut vorliegenden Angaben zum klinischen Bild sollten durch Einsicht in Krankenblätter und ärztliche Verlaufsberichte ergänzt werden.

In den Münchner Klinik-Archiven wurden insgesamt 104 Krankenblätter eingesehen. Darüberhinaus wurden 149 auswärtige Kliniken und 73 behandelnde Ärzte angesprochen. Davon wurde in 59 Fällen Einsicht in die Krankengeschichten gewährt. In 35 Fällen konnten Ärzte Angaben über den Krankheitsverlauf machen.

Ergebnis:

Es konnten die Daten von insgesamt 163 Krankenblättern und 35 ärztlichen Verlaufsberichten zur stat. Auswertung herangezogen werden. Da eine Reihe von Krankenblättern nicht verfügbar war und nur ein Teil der Patienten sich in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle befand, waren Datenlücken unvermeidlich.

4. Bildung statistisch auswertbarer Gruppen

Da die Aussagekraft statistischer Untersuchungen nicht nur vom Umfang des Datenmaterials, sondern von der Häufigkeit bestimmter Fälle abhängt, wurden die klinischen Werte jeweils in definierten Gruppen zusammengefaßt. Jede Gruppe erhielt eine bestimmte Kennziffer. Beispiel: Thrombozytenzahl. Alle Fälle, bei denen die Thrombozyten unter $100\,000/\text{mm}^3$ lagen, erhielten die Kennziffer 1, bei Thrombozytenwerten zwischen $100\,000$ - $350\,000/\text{mm}^3$ Kennziffer 2 usw. Eine detaillierte Definition der Gruppen wird wegen der besseren Übersicht bei der Diskussion der Tabellen im Abschnitt "Ergebnisse" gegeben. Bei der Zusammenfassung der anamnestischen Hinweise wurde in einigen Fällen eine Überschneidung in Kauf genommen: Die Gruppe der Hepatitisfälle und der Tuberkulosefälle wurde beispielsweise nicht zu der Gruppe der Infekte gerechnet, sondern eigens angeführt, da es nicht zweckmäßig erschien, die ohnehin inhomogenen Angaben aus der Vorgeschichte unter einem Sammelbegriff zu subsumieren.

D. Ergebnisse

1. Analyse der Familienanamnese bei Patienten mit MF-OMS-Syndrom.

In insgesamt 102 Fällen fanden sich Hinweise auf Krankheiten in der Familie von MS-OMS-Patienten. Bei 47 Patienten war die Familienanamnese unauffällig. Häufiger aufgetretene Krankheiten sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Auffallend ist der relativ hohe Anteil neoplastischer Erkrankungen bei Eltern und Geschwistern: 58%.

Bei 32 von insgesamt 55 Fällen kamen Karzinome, in 3 Fällen Leukämie vor. Tabelle 4.

Das familiäre Auftreten eines MF-OMS-Syndroms konnte nicht beobachtet werden.

An 2. Stelle der Häufigkeit steht die Tuberkulose. Dies erscheint umso bedeutsamer, als der Einfluß der Tuberkulose auf die Entstehung einer MF-OMS in der Literatur häufig diskutiert wird. (Cr 61, An 61, Sa 66, Bo 53, Ra 60, Ma 66, Bu 73).

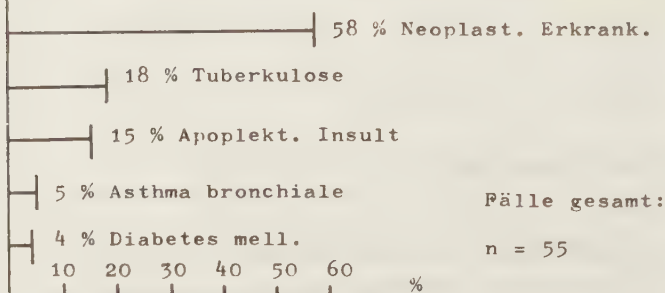
In 7 Fällen handelte es sich um eine Lungentuberkulose, in 3 Fällen war nur "Tuberkulose" angegeben. Das Vorkommen der Tuberkulose in der Vorgeschichte und während des Krankheitsverlaufs der Patienten selbst wird in Abschnitt 2.1.4. behandelt.

Zusammenfassung:

Bei aller Unvollständigkeit der anamnestischen Angaben ist das relativ häufige Auftreten neoplastischer Erkrankungen in der Familie bemerkenswert.

Eine Beteiligung genetischer Faktoren, die im Falle der akuten Myelose durch Sippen- und Zwillingsforschung gesichert ist (Le 74), ist demnach nicht ausgeschlossen.

Tab. 3- Erkrankungen in der Familie



Tab. 4- Maligne Erkrankungen bei Eltern und Geschwistern

	Eltern	Geschw.	Gesamt						n
			1	2	3	4	5	6	
Magenkarzinom	4	2	6						
Unterleibkarzinom	3	1	4						
Prostatakarzinom	2	1	3						
Leukämie	1	2	3						
Leberkarzinom	3	-	3						
Darmkarzinom	2	1	3						
Mammakarzinom	2	-	2						
Bronchialkarzinom	2	-	2						
Ösophaguskarzinom	2	-	2						
Blasenkarzinom	1	1	2						
Hypernephrom	1	-	1						
Larynxkarzinom	1	-	1						
Gesamt	24	8							

2. Auswertung der Vorgeschichte der Patienten

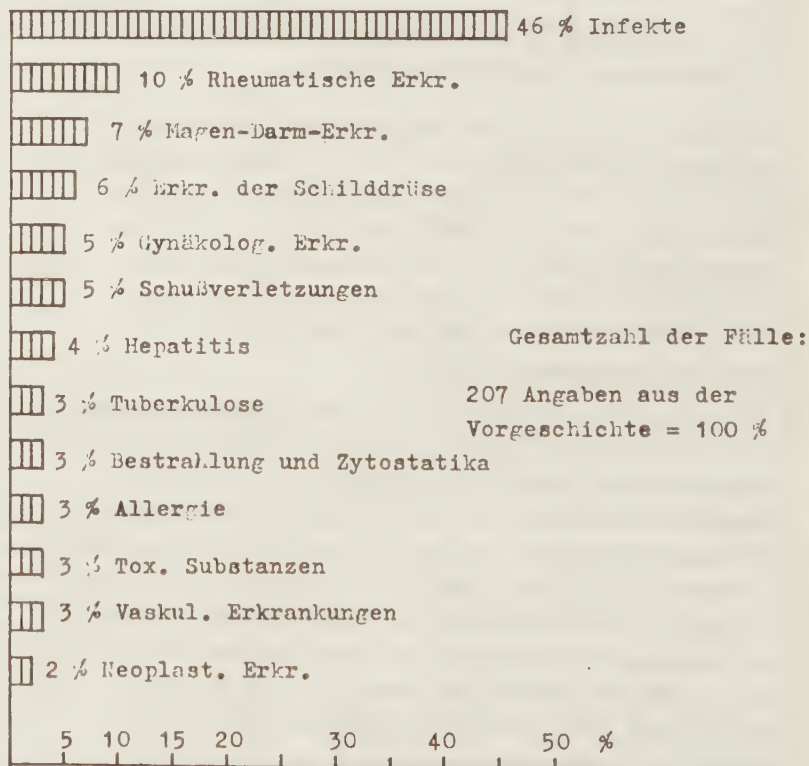
Die Analyse der eigenen Vorgeschichte diente der Frage nach möglichen Auslösfaktoren eines MF-OMS-Syndroms. Außerdem wurde der Einfluß der Vorgeschichte auf den Krankheitsverlauf untersucht.

2.1. Die Bedeutung unspezifischer Entzündungen für die Entstehung eines MF-OMS-Syndroms.

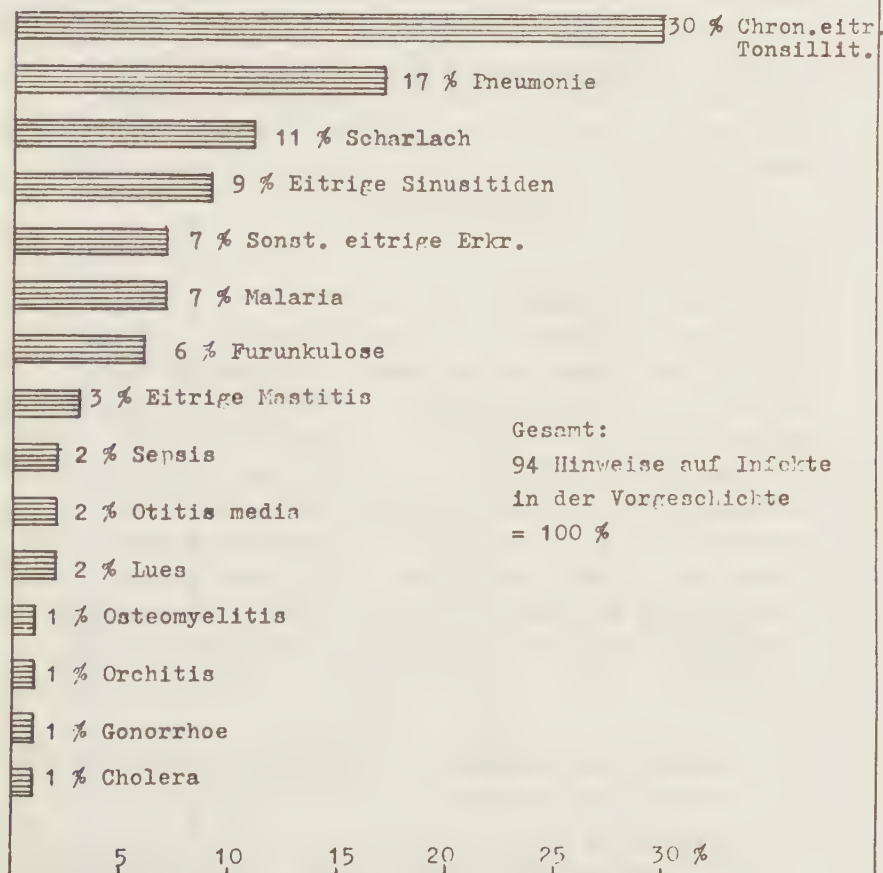
Tabelle 5 zeigt die Angaben aus der Vorgeschichte in Gruppen zusammengefaßt. Alle Hinweise beziehen sich auf die Zeit vor dem Auftreten einer der Erkrankungen, die unter dem Begriff MF-OMS-Syndrom subsumiert werden, also vor dem Auftreten einer typischen PV, eines polyzythämischen Vorstadiums einer MF-OMS sowie einer CML, die schließlich in eine MF-OMS übergegangen sind.

Bei insgesamt 141 Patienten fanden sich 207 Angaben über Erkrankungen, allergische Diathese, Einwirkung ionisierender Strahlen u.ä. (Tab. 5). Überschneidungen wurden dabei in Kauf genommen, um die sehr heterogenen Angaben möglichst übersichtlich zusammenzufassen. An erster Stelle der Häufigkeit steht die Gruppe der Infekte (46 %). Dies erscheint bei der allgemeinen Infekthäufigkeit nicht außergewöhnlich. Eine genauere Betrachtung der Einzelfälle zeigt allerdings, daß es sich bei 58% der Infekte um chron.rezidivierende, meist eitrige Entzündungen handelte. Auf Tabelle 6 wird dies verdeutlicht. Besonders häufig traten eitrige Anginen auf. Bei der in Tabelle 5 aufgeführten Gruppe der rheumatischen Erkrankungen handelte es sich in 8 Fällen um eine Karditis, in 13 Fällen um Gelenkrheuma.

Tab.5- Vorgeschichte der Patienten mit MP-ONS Syndrom
(Mögl. Auslösfaktoren)



Tab. 6- Häufigkeit verschiedener Infekte vor dem Auftreten eines MF-ONS Syndroms



Die Beurteilung des Antistreptolysintiters:

Nur in 10 Fällen wurden Angaben über den ASL-Titer vorgefunden. Zum Zeitpunkt der Diagnose MF-OMS fand sich in 2 Fällen ein ASL-Titer von 300 IE und 400 IE. In den übrigen Fällen wurde ein normaler Titer beobachtet. Da ASL-Titer erst ab 400 IE als sicher pathologisch zu werten sind (Ha 73), und zudem in keinem Fall Angaben über einen reaktiven Titeranstieg zu Beginn einer Infektion vorlagen, ist die Aussagekraft von Titern unter 250 IE gering.

Zusammenfassung:

Unter den Vorerkrankungen nehmen die chron. eitrigen Entzündungen zahlenmäßig den ersten Platz ein. Diese Infekte waren meist in der frühen Vorgeschichte aufgetreten (10 Jahre und länger vor dem Auftreten eines MF-OMS-Syndroms). Demnach ist es unwahrscheinlich, daß diese Infektneigung als Folge bereits bestehender Myeloproliferation anzusehen ist. Bei den eitrigen Entzündungen handelte es sich vor allem um Tonsillitiden, Sinusitiden und Furunkulose. Daneben standen Rheumatische Erkrankungen an 2. Stelle der Häufigkeit, gefolgt von Erkrankungen des Magen-Darmtrakts und der Schilddrüse.

2.2. Kontakt mit toxischen Substanzen vor dem Auftreten eines MF-OMS-Syndroms.

In 3 % der Fälle sind die Patienten mit toxischen Substanzen in Berührung gekommen. Die Tabelle 7 gibt eine Aufstellung der chemischen Noxen und zeigt den Krankheitsverlauf dieser Patienten. Nach Inhalation von Teerdämpfen war bei einem Patienten ein akut verlaufendes MF-Syndrom aufgetreten, das bei schwerer hämorrhagischer Diathese in wenigen Monaten zum Tod führte.

Tab. 7 - Tox. Substanzen vor dem Auftreten eines LE-CliS Syndroms

	Geschl.	Noxe	Dosis- Zeitraum	Alter b. Mh.beg.	Verlauf
1.	weibl.	Chloramphen. (Paraxin)	200 g. über 3 J.	26 J.	-MF- nach 6 Mon. Überg. in finalen Blastenschub
2.	männl.	Benzindämpfe	Exposition über 15 J.	46 J.	typ. PV- nach 11 J. Überg. in eine MF
3.	männl.	Benzol und Chloramphen.		9 J.	Beginn als ALL- nach 1J. Diagnose einer CMS
4.	männl.	CO-Vergiftung	mehrfach	58 J.	typ. PV- nach 12 J. Überg. in eine MF
5.	männl.	CO-Vergiftung		34 J.	CMS
6.	männl.	Teerdämpfe	Expos. über 2 J.	51 J.	akut verlaufendes MF-Cy. schwere hämorrh. Diathese

Bei einer 26-jährigen Patientin war nach Einnahme von insgesamt 200 g Paraxin (Chloramphenicol) in einem Zeitraum von 3 Jahren eine MF diagnostiziert worden, die nach 6 Monaten in einen finalen Blastenschub überging. Ein 9-jähriger Junge, der mit Benzol und Chloramphenicol in Berührung gekommen war, wurde mit dem klinischen Bild einer akuten lymphatischen Leukämie stationär behandelt. Nach einem Jahr wurde die Diagnose OMS gestellt.

Zusammenfassung:

In 6 Fällen war dem Auftreten eines MF-OMS-Syndroms ein Kontakt mit chem. Noxen wie Kohlenmonoxid, Chloramphenicol und Benzol vorausgegangen. In diesen Fällen war ein akuter Verlauf ebenso häufig zu beobachten wie das Auftreten einer typischen PV mit Übergang in eine MF. Ob diese toxischen Substanzen als Auslözungsfaktoren anzusehen sind, läßt sich anhand des vorliegenden Materials nicht sicher sagen. Auffällig ist in diesen Fällen allerdings das frühe Erkrankungsalter.

2.3. Strahlenexposition

Ionisierende Strahlen waren bei 5 Patientinnen angewendet worden. In 3 Fällen war eine Radiumdaueranalyse durchgeführt worden. Bei 2 Patientinnen trat nach Bestrahlung der Wirbelsäule wegen Bandscheibenschmerzen bzw. nach 14-jähriger Exposition auf einer Röntgenabteilung ohne ausreichenden Schutz eine CML auf, die in eine MF überging.

2.4, Das Auftreten der Tuberkulose

Die in dem Krankengut vorgekommenen Tuberkulosefälle sind in Zusammenhang mit ihrem zeitlichen Auftreten bei MF-OMS-Patienten in Tab. 8 aufgeführt.

Bei 7 Patienten handelte es sich um eine Lungentuberkulose, in 2 Fällen lag eine Lymphknotentuberkulose vor. In 4 von 14 Fällen war die Tuberkulose 16-36 Jahre einer MF-OMS vorausgegangen. Bei 5 Patienten wurde eine Tuberkulose etwa gleichzeitig mit dem Beginn einer MF-OMS diagnostiziert. In 4 Fällen trat eine Tuberkulose 2-14 Jahre nach Diagnose einer MF-OMS auf.

Eine Gegenüberstellung MF-OMS bringt auffallende Abweichungen: Eine Tuberkulose in der Vorgeschichte fand sich ausschließlich bei MF-Patienten. Eine Tuberkulose als Komplikation hingegen manifestierte sich überwiegend bei OMS-Fällen. In 2 von 3 Fällen, bei denen der MF-OMS eine CML vorausgegangen war, trat die Tuberkulose etwa gleichzeitig mit dem Übergang einer CML in eine MF-OMS auf, in einem Fall 4 Jahre später.

Zusammenfassung:

Bei den 14 Fällen von Tuberkulose (4,7 % des gesamten Krankenguts) handelte es sich vorwiegend um Lungentuberkulose. In 2 Fällen wurde eine Lymphknotentuberkulose diagnostiziert. Bei 9 Patienten, bei denen eine Tuberkulose als Vorkrankheit aufgetreten war, oder gleichzeitig mit MF bzw. OMS festgestellt wurde, ist die Möglichkeit einer pathogenetischen Mitwirkung zu diskutieren.

Tab. 8 - Auftreten der Tuberkulose bei MF-OMS Syndrom

	Geschl.	Manifestation als	zeitl. Bez. z. Auftreten einer MF-OMS	Alter b. J.F- OMS	Verlaufsform
1.	männl.	Peritonealtub.	gleichzeitig	33 J.	OML → MF
2.	weibl.	Lungentuberk.	vor 16 J.	60 J.	MF
3.	weibl.	Tuberkulose	vor 18 J.	55 J.	MF
4.	weibl.	Lymphknotentub.	gleichz.	64 J.	MF
5.	männl.	Lungentuberk.		67 J.	MF
6.	weibl.	Lungentuberk.	gleichz.	56 J.	OMS
7.	weibl.	Lungentuberk.	nach 4 J.	68 J.	OML → OMS
8.	weibl.	Lungentuberk.	gleichz.	61 J.	MF
9.	männl.	Tuberkulose	nach 2 J.	64 J.	typ. IV → MF
10.	weibl.	Lymphknotentub.	nach 3 J.	55 J.	OMS
11.	männl.	Lungentuberk.	gleichz.	51 J.	OML → OMS
12.	weibl.	Tuberkulose	nach 14 J.	37 J.	OMS
13.	männl.	Lungentuberk.	vor 23 J.	73 J.	MF
14.	männl.	Knochent.(WS).	vor 36 J.	65 J.	MF

2.5. Der Einfluß der Vorgeschichte auf die Entwicklung verschiedener Verlaufsformen eines MF-OMS-Syndroms.

Die Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Verlaufsformen bei Männern und Frauen mit MF-OMS. Bei 23% aller Patienten war dem Auftreten einer MF-OMS ein "Vorstadium" vorausgegangen:

In 12% der Fälle entwickelte sich die MF-OMS aus einer CML. Bei 5% der Patienten begann das MF-OMS-Syndrom mit einem polyzythämischen Vorstadium. Demgegenüber wurden die Fälle abgegrenzt, bei denen eine typische PV nach jahrelangem Verlauf in eine MF-OMS übergegangen war: 9% der Fälle.

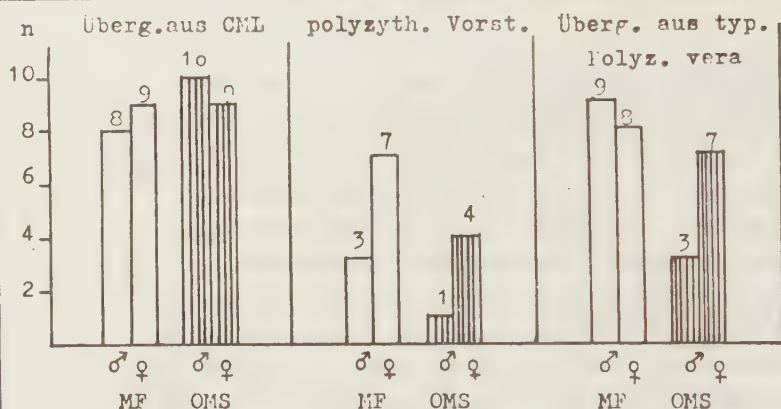
Sowohl bei Männern wie bei Frauen ist die Übergangsrate einer CML in eine MF bzw. OMS etwa gleich häufig. Aus dem polyzythämischen Vorstadium entwickelte sich häufiger eine MF als eine OMS bei beiden Geschlechtern. Bei den Fällen mit typ. PV ist bei Männern wie bei Frauen häufiger ein Übergang in eine MF als eine OMS zu beobachten.

Die Vorgeschichte der Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen ist in Tabelle 10 zusammengefaßt.

Chronisch rezidiv. Infekte stehen bei allen Verlaufsformen an erster Stelle.

Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Anginen. In den Fällen mit Übergang einer CML in eine MF-OMS fand sich bei 3 Patienten eine Malariaerkrankung in der Vorgeschichte. Die Auswertung der Vorkrankheiten von Patienten mit einer akuten Verlaufsform (21,4 % s. Kap. 4) erbrachte keine auffallenden Abweichungen hinsichtlich möglicher ätiologischer Faktoren von den übrigen Fällen. Nur in einem Fall zeigte sich die oben beschriebene Häufigkeit unspez. Entzündungen:

Tab. 9 - Verschiedene Verlaufsformen eines MF-OMS Syndroms



Gesamtzahl der Fälle: n = 297 MF n = 157 OMS n = 140

Übergang aus CML polyz. Vorst. typische PV
n = 36 n = 15 n = 27

Tab. 10 - Vorgeschichte bei verschiedenen Verlaufsformen

Vorgeschichte	CML-Vorst.	polyz.Vorst.	typ. PV
Eitrige Infekte	7 Fälle	4	5
Strahlenexpos.	2	-	1
Rheumat. Erkr.	3	-	1
Malaria	3	-	-
Schußverletzung	2	1	-
Gyn. Erkr.	-	2	-
Tox. Substanzen	-	-	2
Hyperthyreose	-	-	1
Gesamt	17	7	10

Pat. J.E.,o. geb. 1912:

	Kindheit: häufig Anginen und Abszeßneigung, keine TE
1922	Pleuritis
1946	Nasennebenhöhlen- eiterung
1948	Furunkulose, Ruhr
1962	"Rheumatische Be- schwerden"
1965	Diagnose einer OMS
1966	Übergang in einen therapieresistenten Blastenschub

Zusammenfassung:

Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Vorkrankheiten, Vorstadien und verschiedenen Verlaufsformen brachte keine signifikanten Unterschiede. Chron.eitrigre Infekte waren auch in den Fällen mit bekanntem Vorstadium am häufigsten in der Vorgeschichte aufgetreten. Dagegen zeigten sich Unterschiede in der Neigung zum Übergang in eine MF bzw. eine OMS: Aus einer typischen PV bzw. einem polyzythämischen Vorstadium entwickelte sich häufiger eine MF als eine OMS. Eine CML hingegen ging etwa gleich häufig in eine MF und eine OMS über.

3. Beginn der Erkrankung

3.1. Erste Symptome

Die Erkrankung beginnt mit Ausnahme der Fälle, bei denen ein akutes MF-OMS-Syndrom vorliegt, meist schleichend. Die ersten Symptome sind häufig uncharakteristisch.

Bei 150 Patienten wurden detailliertere Angaben über den Krankheitsbeginn vorgefunden.

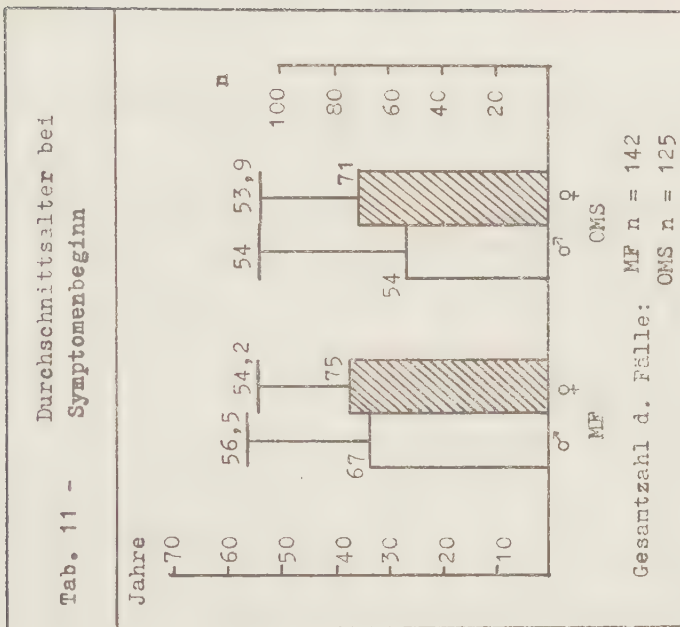
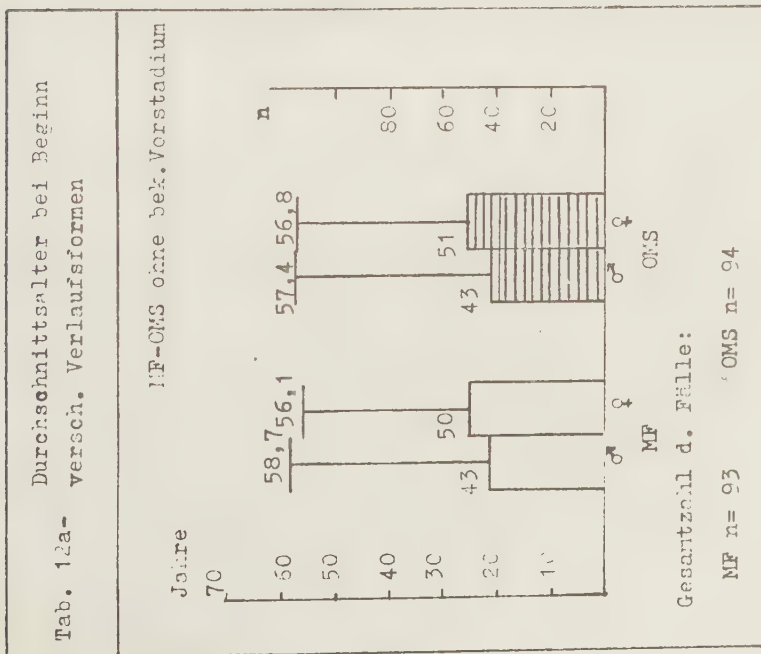
Es wurden nach der Häufigkeit beobachtet:

-Anämiezeichen wie Blässe, Müdigkeit, Leistungsabfall, Dyspnoe:	46 %
-Inappetenz und Gewichtsverlust:	20 %
-Hepatosplenomegaliesymptome:	
Druck- und Völlegefühl:	19 %
-Blutungsneigung:	15 %

In 55% der Fälle begann die Erkrankung monosymptomatisch mit einem der oben angeführten Symptome. In 40% der Fälle zeigten mehrere Symptome in Kombination den Beginn der Erkrankung an. Bei 5% der Patienten fehlten jegliche Symptome.

3.2. Durchschnittsalter bei Symptomenbeginn

Trotz der Schwierigkeit einer präzisen Datierung des Beginns der Erkrankung wurde versucht, anhand des Auftretens erster Symptome das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn zu ermitteln. Auf Tabelle 11 wird das Durchschnittsalter bei insgesamt 267 Patienten, davon 142 mit MF und 125 mit OMS aufgeführt. In dieser Aufstellung sind auch die Fälle berücksichtigt, bei denen der MF-OMS eine CML, ein polyzythämisches Vorstadium oder eine echte PV vorausgegangen war. Im Durchschnitt zeigen sich nur geringe Unterschiede zwischen MF und OMS sowie zwischen Männern und Frauen. Männer mit MF erkrankten durchschnittlich 2 Jahre später als Frauen und OMS-Patienten.



3.3. Durchschnittsalter bei Beginn verschiedener Verlaufsformen eines MF-OMS-Syndroms

Auffallende Abweichungen vom gesamten Krankengut (Tab.11) ergab die Ermittlung des Krankheitsbeginns bei verschiedenen Verlaufsformen: Tabelle 12a und 12b.

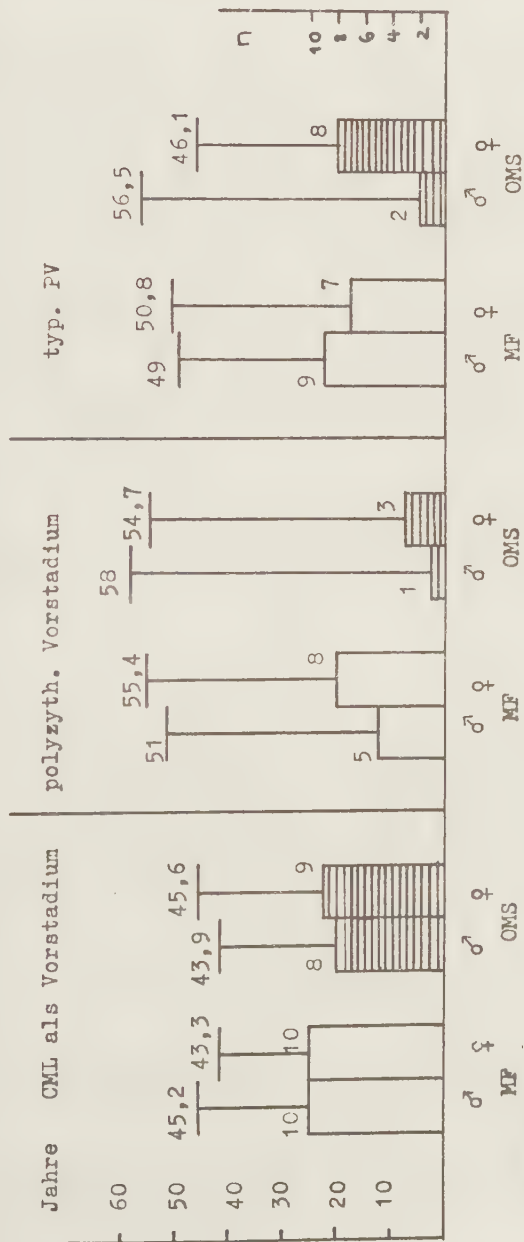
In den Fällen, bei denen eine MF-OMS aus einer megakaryozytären Myelose (ohne bek. Vorstadium) hervorgegangen war, lag das Durchschnittsalter bei Beginn erster Symptome zwischen 56 und 58 Jahren.

Demgegenüber erkrankten Patienten, bei denen der MF-OMS eine CML vorausgegangen war, durchschnittlich zwischen 43 und 45 Jahren. Bei Patienten mit einem polyzythämischen Vorstadium lag der durchschnittliche Krankheitsbeginn zwischen 51 und 58 Jahren. In den Fällen nach einer PV gab es größere Schwankungen: Bei Frauen mit OMS lag das Durchschnittsalter bei 46,1 Jahren gegenüber dem der Männer mit 56,5 Jahren (nur 2 Fälle). In den Fällen, in denen eine PV in eine MF übergegangen war, lag der Beginn der PV zwischen dem 49. und 51. Lebensjahr im Durchschnitt.

Zusammenfassung:

Von den Symptomen, die häufiger auf eine Erkrankung des myeloproliferativen Systems hinweisen, war die Blutungsneigung am seltensten anzutreffen. Meist führten uncharakteristische Beschwerden wie Müdigkeit, Leistungsabfall und Appetitlosigkeit die Patienten - oft erst nach längerem Abwarten - in ärztliche Behandlung. In 19% der Fälle waren unklare Oberbauchbeschwerden wie Druck- und Völlegefühl die ersten Symptome eines MF-OMS-Syndroms. Das Durchschnittsalter bei Symptombeginn lag bei dem gesamten Krankengut zwischen 54 und 56 Jahren. Auffallend ist die Übereinstimmung sowohl hinsichtlich der Formen MF und OMS wie auch hinsichtlich der Geschlechter.

Tab. 12b- Durchschnittsalter bei Beginn versch. Verlaufsformen eines MF-OMS Syndr.



Gesamtzahl

der Fälle: MF n= 20, OMS n= 17 MF n= 16 OMS n= 10

Signifikante Abweichungen zeigen sich bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Pathogenese: In den Fällen, die aus einer megakaryozytären Myelose hervorgegangen sind, begannen die ersten Symptome durchschnittlich zwischen dem 56. und 58. Lebensjahr, also relativ spät. Dagegen lag der Erkrankungsbeginn in den Fällen mit vorausgegangener CML zwischen 43 und 45 Jahren. Dazwischen liegen die Fälle von PV mit einem Durchschnittsalter zwischen 46 und 56 Jahren und ebenfalls mit größerer Streubreite die Fälle mit polyzythämischen Stadium mit einem Erkrankungsalter zwischen 51 und 58 Jahren.

4. Der Krankheitsverlauf

4.1. Die Krankheitsdauer ab 1. objektiven Kriterium

Material:

Zu dieser Aufstellung wurden nur Patienten, bei denen ein töglicher Ausgang bekannt war, hinzugezogen, da nur in diesen Fällen eine Einteilung in Gruppen von verschiedener Dauer sinnvoll erschien.

Als objektive Kriterien wurden herangezogen:

-qualitative und quantitative Blutbildveränderungen je nach Art des Verlaufs (CML, PV, polyzyth. Vorstadium)

-Splenomegalie bzw. Hepatosplenomegalie

-Nachweis myeloider Metaplasie durch Milz- bzw. Leberpunktat

-Hämolyseparameter: Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer (Cr 51), Erhöhung von LDH und/oder Bilirubin

-Röntgenologisch nachweisbare Veränderungen

-Nachweis durch Knochenmarkspunktat bzw. Myelotomie

4.1.1. Gesamtaufstellung

Die Tabelle 13 zeigt die Krankheitsdauer bei insgesamt 70 verstorbenen Patienten mit MF-OMS-Syndrom. Bei 15 (21,4%) dauerte die Krankheit kürzer als ein Jahr (akuter Verlauf), bei 43 (61,5%) zwischen 1-9 Jahren (mittlerer Verlauf), während 17,1 % der Patienten länger als 9 Jahre lebte. (chron.Verlauf). Bei MF wie bei OMS kam die mittlere Verlaufsdauer von 1-9 Jahren am häufigsten vor. Die akuten und die chronischen Fälle sind annähernd gleich häufig zu beobachten.

Dies wird besonders aus Tabelle 14. ersichtlich. Hier sind MF und OMS hinsichtlich der unterschiedlichen Krankheitsdauer gegenübergestellt. Sowohl bei MF wie bei OMS stehen die akuten Fälle an 2. Stelle vor den chronischen Fällen. Die mittlere Verlaufsdauer ist bei der OMS im Vergleich zur MF häufiger als die akute und die chron. Verlaufsdauer.

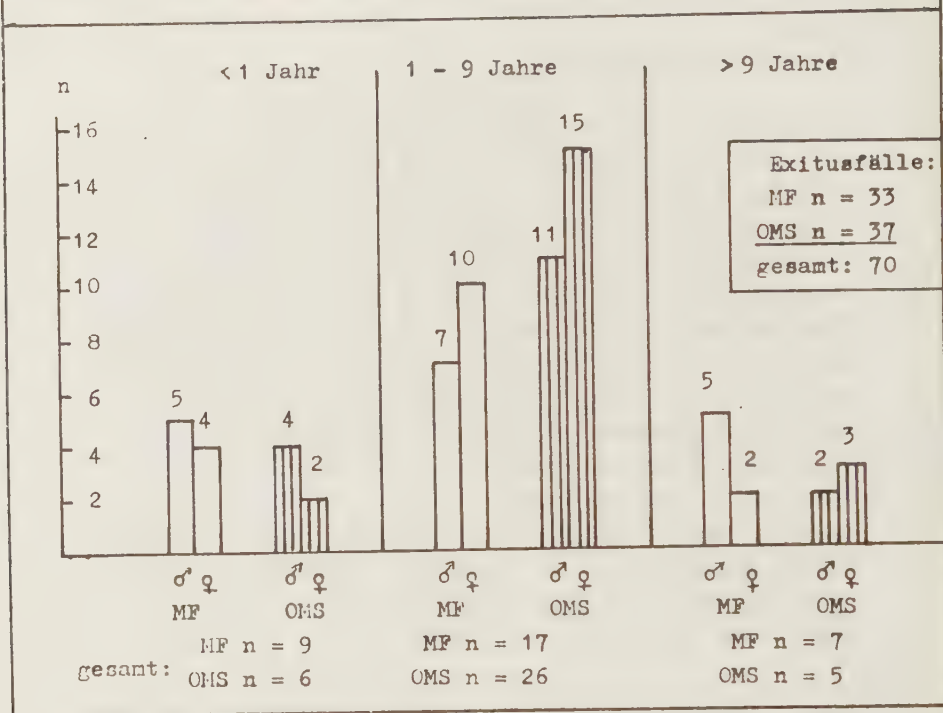
4.1.2. Krankheitsdauer bei Männern und Frauen

Eine Gegenüberstellung Männer-Frauen mit MF-OMS hinsichtlich der unterschiedlichen Krankheitsdauer wird in Tabelle 15 gezeigt. Von der akuten Verlaufsform waren insbesondere Männer mit MF betroffen (30%). Ebenso häufig war in dieser Gruppe auch eine Dauer von mehr als 9 Jahren anzutreffen. Dagegen lebten 75 % der Frauen mit OMS 1-9 Jahre seit Beginn der Erkrankung und nur 10% lebte länger als 9 Jahre.

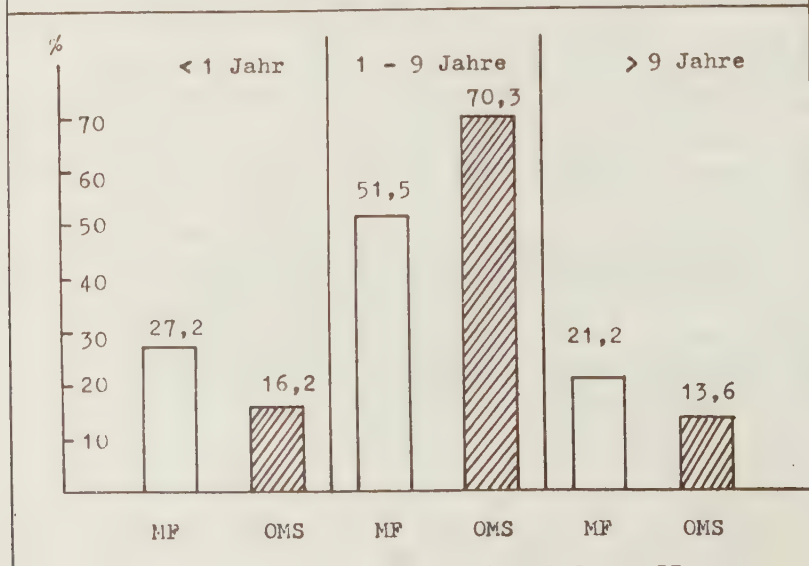
4.1.3. Erreichtes Lebensalter bei unterschiedlicher Krankheitsdauer.

Auf der Tabelle 16 wird gezeigt, welches durchschnittliche Lebensalter die Patienten mit akuter, mittlerer

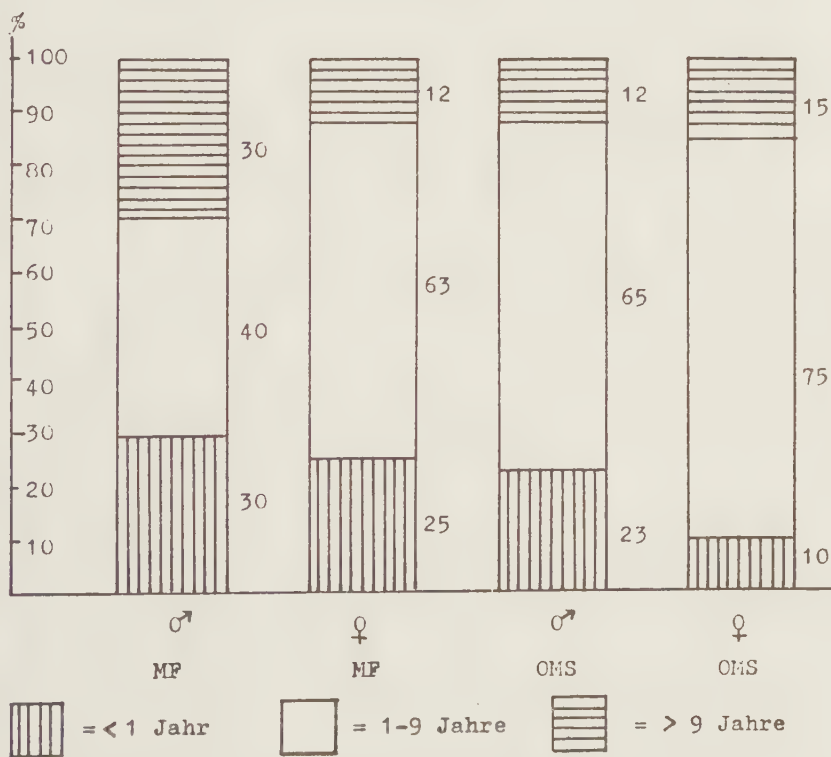
Tab. 13 - Krankheitsdauer ab 1. objektiven Kriterium



Tab. 14 - Krankheitsdauer - Gegenüberstellung MF-OMS

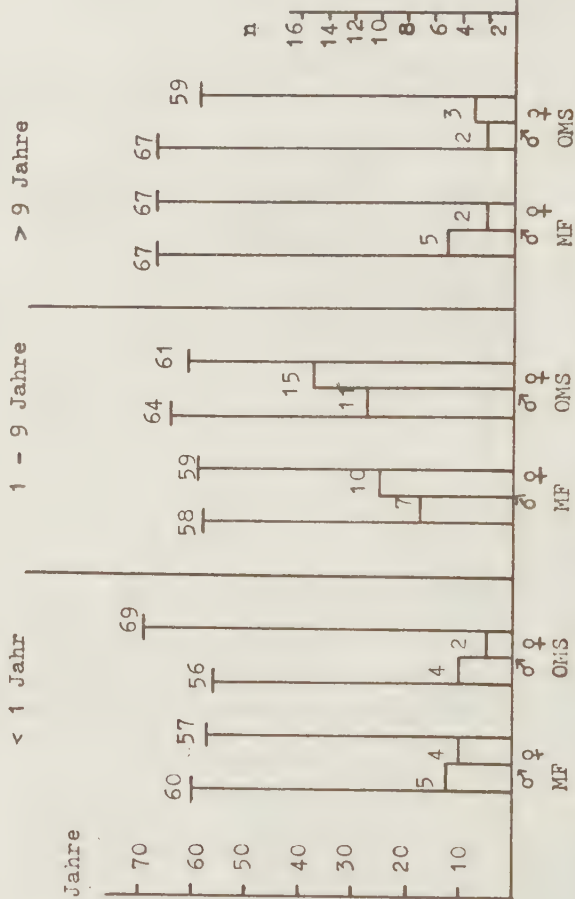


Tab. 15 - Krankheitsdauer- Gegenüberst. Männer-Frauen



Gesamtzahl der Fälle: MF n = 33 OMS n = 37

Tab. 16 - Erreichtes Lebensalter bei untersch. Krankheitsdauer



Gesamtzahl der Fälle: IF n = 33 OMS n = 37

und chronischer Krankheitsdauer erreicht haben. Wegen der großen Streubreite und der geringen Fallzahl wurden zur Verdeutlichung die im einzelnen erreichten Lebensalter in Tabelle 17 aufgeführt. Die Beurteilung der Fälle mit akutem Verlauf ist wegen der geringen Fallzahl unsicher. Wahrscheinlich sind die beiden Lebensalter bei den Frauen mit OMS (durchschnittl. Alter 69 Jahre) wenig aussagekräftig. Die zahlenmäßig umfangreichste Gruppe mit mittlerer Krankheitsdauer hingegen weist eine relative Konstanz auf. Ebenso die Gruppe mit chronischem Verlauf, wobei mit einer Ausnahme das Lebensalter von 60 Jahren nicht überschritten wird.

4.2. Krankheitsdauer bei unterschiedlichen Verlaufsförmern

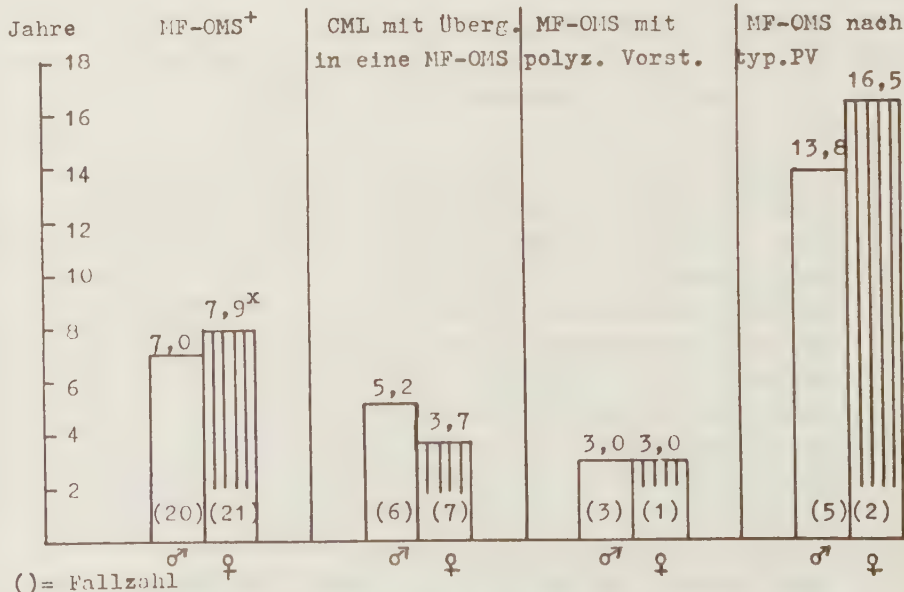
Diese Untersuchung ging der Frage nach, ob sich aus der Pathogenese eines MF-OMS-Syndroms eine Aussage über die zu erwartende Krankheitsdauer machen läßt:

Tabelle 18.

Die kürzeste Krankheitsdauer und damit die schlechteste Prognose hatten die Patienten, bei denen sich aus einem polyzythämischen Vorstadium (Definition siehe Material und Methoden) eine MF-OMS entwickelte: 3 Jahre im Durchschnitt. Demgegenüber dauerte die Krankheit bei Patienten mit Übergang einer CML in eine MF-OMS 5,2 Jahre (Männer) bzw. 3,7 Jahre (Frauen). Bei einer MF-OMS ohne bekanntes klinisches Vorstadium betrug die mittlere Krankheitsdauer bei Männern 4,3 Jahre, bei Frauen 6,2 Jahre, einschließlich der akuten Fälle. Ohne Berücksichtigung der Fälle mit akutem MF-OMS-Syndrom dauerte die Krankheit durchschnittlich 7 Jahre (Männer) bzw. 7,9 Jahre (Frauen). In den Fällen, in denen eine echte, typische PV in eine MF-OMS übergegangen war, fand sich

Tab. 17 - Alter bei Exitus: Einzelfälle mit akutem u. chron. Verlauf	< 1 Jahr				> 9 Jahre			
	MF		OMS		MF		OMS	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	66	51	74	60	71	70	73	61
	38	65	45	79	60	65	61	55
	75	61	51		63			63
	51	50	55		60			
	70				81			
Gesamtz. d. Fälle:	5	4	4	2	5	2	2	3

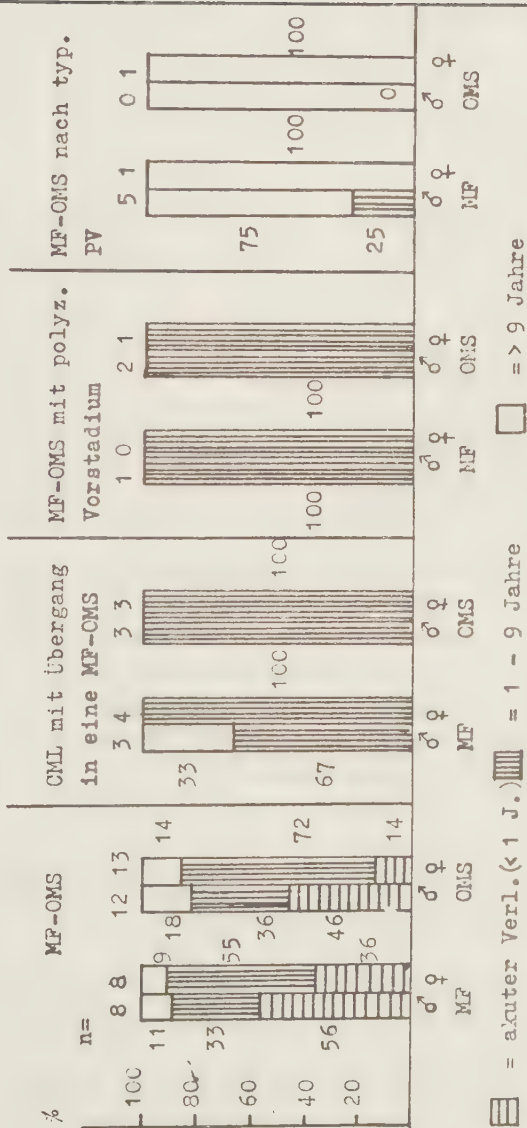
Tab. 18 - Durchschnittliche Krankheitsdauer bei verschiedenen Verlaufsformen eines MF-OMS Syndroms



⁺ = Fälle, bei denen seit Krankheitsbeginn eine typ. MF-OMS bestanden hatte (kein Vorstadium)

^x = ohne Berücksichtigung der Fälle mit akutem MF-OMS Sy.
Dauer einschließl. der ak. Fälle: ♂ = 4,3 J., ♀ = 6,2 J.

Tab. 19 - Abhängigkeit der Krankheitsdauer von der Verlaufsform



eine Gesamtkrankheitsdauer von 13,8 Jahren bei Männern und 16,5 Jahren bei Frauen. In einem Fall des gesamten Krankenguts ging eine PV nach 15 Jahren in eine CML über (Bestätigung durch Obduktionsbefund). Die Krankheitsdauer betrug in diesem Fall 17 Jahre.

Ergebnis:

Die in der Literatur sehr unterschiedlich angegebene Krankheitsdauer (s. Abschnitt B: Literatur) könnte damit erklärt werden, daß die verschiedenen Verlaufsformen eines MF-OMS-Syndroms nicht berücksichtigt wurden. Die obige Aufstellung zeigt jedoch, daß hinsichtlich der Prognose eines MF-OMS-Syndroms zu unterscheiden ist zwischen den Fällen mit Übergang einer jahrelang bestandenen PV, mit polyzyth. Vorstadium, mit Übergang einer CML und den Fällen, bei denen seit Krankheitsbeginn eine charakteristische MF-OMS bestanden hat.

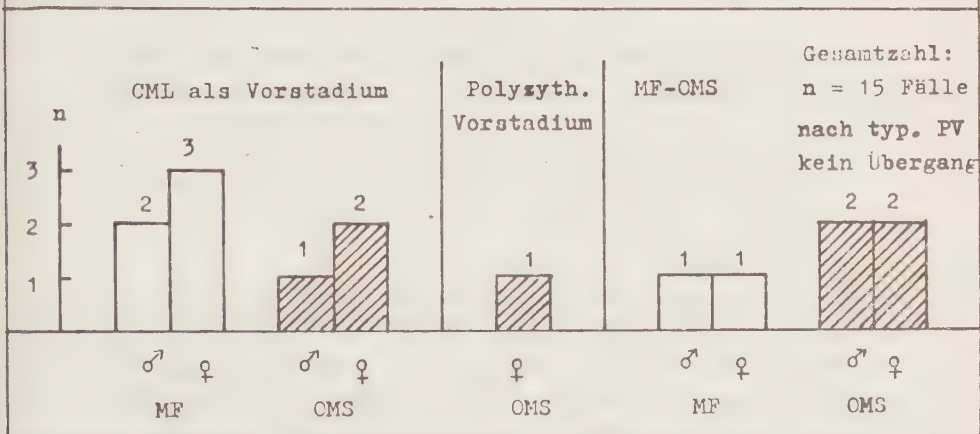
Da in der obigen Aufstellung der Durchschnittswerte die zum Teil erheblichen Unterschiede in der Krankheitsdauer nicht berücksichtigt sind - bei MF-OMS ohne Vorstadium lag die Krankheitsdauer zwischen 2 und 17 Jahren -, werden die Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Verlaufsformen und Krankheitsdauer in einer anderen Aufstellung deutlich gemacht: Tabelle 19.

4.3. Entwicklung eines akuten Blastenschubs bei verschiedenen Verlaufsformen

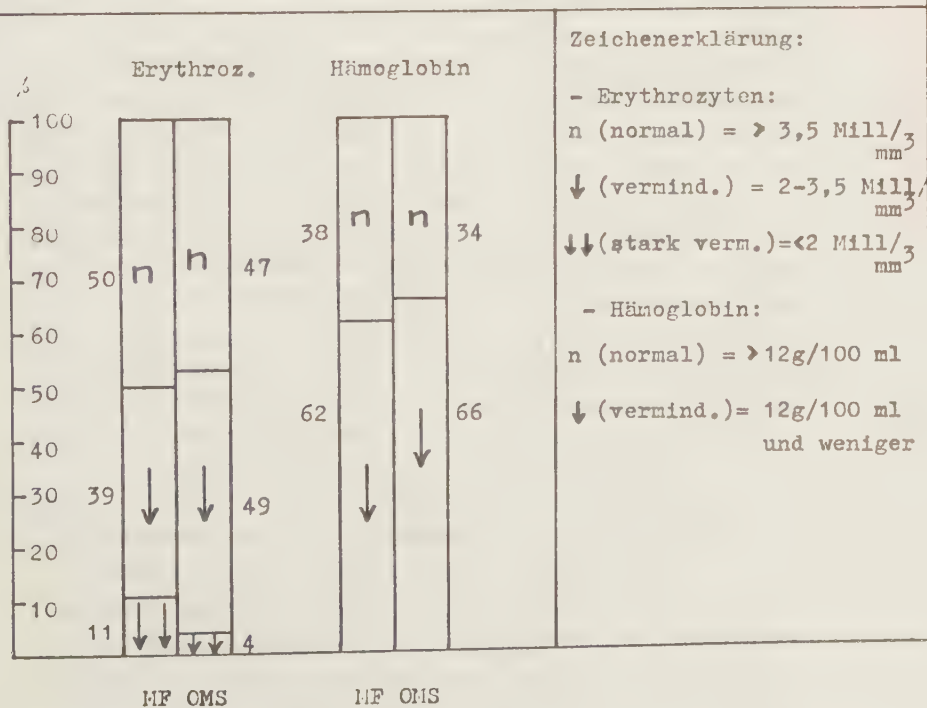
Unter den 70 verstorbenen Patienten fand sich in 15 Fällen (21,4%) ein Übergang in einen akuten Blastenschub: Tabelle 20.

Ein Blastenschub wird bei MF und OMS gleich häufig beobachtet. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 60 : 40 %). In 8 von 15 Fällen war eine CML vorausgegangen. Bei 6 Patienten ging eine MF-OMS in einen

Tab. 20 - Übergang in einen akuten Blastenschub



Tab. 21a - Blutbildveränderungen z. Zeitpunkt der Diagnosestellung einer MF-OMS: Erythrozyten-Hämoglobin



Zahl der Fälle: - Erythrozyten: MF n=146 - OMS n=129 Ges.: 275
- Hämoglobin : MF n=149 - OMS n=131 Ges.: 280

akuten Schub über, während sich nur in einem Fall aus einem polyzythämischen Vorstadium ein finaler Blastenschub entwickelte. Nach einer jahrelang bestandenen PV wurde kein Blastenschub beobachtet.

Zusammenfassung:

Die Krankheitsdauer liegt in der Mehrzahl der Fälle zwischen 1 und 9 Jahren. Ein akuter Verlauf (< 1 Jahr) und ein chron. Verlauf (> 9 Jahre) kommen etwa gleich häufig vor. Zwischen MF und OMS bestehen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsdauer. Eine Gegenüberstellung der Geschlechter zeigt: Bei Männern mit MF findet sich ein akuter Verlauf am häufigsten. Frauen mit OMS hingegen tendieren zu einer mittleren Verlaufsdauer.

Bezüglich des Sterbealters ist bei MF wie bei OMS bei Männern und Frauen eine auffallende Übereinstimmung des Sterbealters unabhängig von der Verlaufsform zu beobachten: Akute, intermediäre und chronische Fälle scheinen ein ähnliches Lebensalter zu erreichen! Eine mögliche Interpretation dieses Befundes wäre, daß die Prognose davon abhängt, in welchem Lebensalter die Krankheits-symptome auftreten. Auch scheint die Pathogenese Einfluß auf die Krankheitsdauer zu haben: Die Fälle, die aus einer megakaryozytären Myelose hervorgegangen waren, hatten eine bessere Prognose als die Fälle, bei denen eine CML vorausgegangen war. Die schlechteste Prognose hatten die Fälle mit polyzythämischem Stadium.

Unterschiedlich ist auch die Neigung zum Übergang in einen Blastenschub: Am häufigsten trat ein Blastenschub in den Fällen mit vorausgegangener CML auf. Möglicherweise ist die zunächst typische granulozytäre Proliferationssteigerung die Ursache des Blastenschubs. Weniger häufig war ein Übergang in den Fällen mit vorausgegangener megakaryozytären Myelose. Nach einer PV war kein Blastenschub aufgetreten.

5. Klinische Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
MF-OMS

Die in diesem Kapitel abgehandelten Untersuchungen beziehen sich auf die klinischen Befunde, die zum Zeitpunkt der Diagnose einer MF-OMS erhoben wurden.

5.1. Gesamtaufstellung

5.1.1. Blutbildveränderungen

a. Erythrozyten:

unter 2 Mill./mm ³	7% von 275 Fällen
2 - 3,5 Mill./mm ³	44%
über 3,5 Mill./mm ³	49%

b. Hämoglobin:

unter 12g/100 ml	64% von 280 Fällen
über 12g/100 ml	36%

c. Thrombozyten:

unter 100 000/mm ³	32% von 249 Fällen
100 000-350 000/mm ³	50%
über 350 000/mm ³	18%

d. Leukozyten:

unter 3500/mm ³	14% von 280 Fällen
3500-10 000/mm ³	37%
über 10 000/mm ³	49%

e. Vorstufen der Granulopoese
im peripheren Blut 79% von 272 Fällen

f. Vorstufen der Erythropoese
im peripheren Blut 42% von 269 Fällen

g. Retikulozyten über 15⁰/oo 60% von 144 Fällen

h. pathologische Linksverschiebung

bis Myelozyten	20 % von 127 Fällen
bis Promyelozyten	17 %
bis Myeloblasten	63 %

i. morphologische Veränderungen der Erythrozyten (Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie) 48 % von 101 Fällen

5.1.2. Milzgröße:

normal (nicht tastbar vergrößert)	10 % von 244 Fällen
bis 5 cm vergrößert	32 %
über 5 cm vergrößert	58 %

1.3. Lebergröße:

normal	20 % von 250 Fällen
bis 4 cm vergrößert	36 %
über 4 cm vergrößert	44 %

1.4. Milzpunktion:

in 11 Fällen durchgeführt

Ergebnis: in 10 Fällen metaplastische
Blutbildung nachgewiesen

davon 2 Fälle	vorwiegend myeloisch-erythroplast. Metapl.
2 Fälle	myeloisch-erythroplast.-megakaryozytäre Metapl.
1 Fall	myeloisch-megakaryozyt. Metaplasie

1.5. Leberpunktion:

in 30 Fällen durchgeführt

Ergebnis: in 19 Fällen metaplastische

Blutbildung nachgewiesen

davon 2 Fälle	myeloisch-erythropl. megakaryoz. Metaplasie
2 Fälle	vorw. myeloische Metapl.
1 Fall	myeloisch-erythropl. M.
1 Fall	myeloisch-megakaryoz. M.
1 Fall	erythropl.-megakaryoz. M.

1.6. Alkalische Leukozytenphosphatase:

Aktivität:vermindert	16 % von 105 Fällen
normal	44 %
erhöht	40 %

1.7. Bluteiweißkörper:

a. Globuline

α -Globuline:	vermindert	8 % von 198 Fällen
	normal	48 %
	vermehrt	42 %

β -Globuline:	vermindert	22 % von 198 Fällen
	normal	72 %
	vermehrt	5 %

γ -Globuline:	vermindert	2 % von 202 Fällen
	normal	60 %
	vermehrt	38 %

b. Immunglobuline

Ig A	vermindert	14 % von 21 Fällen
	normal	67 %
	vermehrt	4 %

Ig G	vermindert	19 % von 21 Fällen
	normal	43 %
	vermehrte	38 %
Ig M	vermindert	29 % von 21 Fällen
	normal	33 %
	vermehrte	38 %

1.8. Erhöhung der Lactatdehydrogenase:

71 % von 140 Fällen

1.9. Erhöhung des Bilirubin i.Serum (Gesamt)

25 % von 180 Fällen

1.10. Erhöhung der Harnsäure i.S.:

59 % von 119 Fällen

1.11. Serumeisen:

vermindert	45 % von 147 Fällen
normal	33 %
erhöht	22 %

1.12. Serumcalcium:

vermindert	18 % von 88 Fällen
normal	82 %
erhöht	0 %

1.13. Haptoglobin:

vermindert	in 5 von 7 Fällen
------------	-------------------

1.14. Philadelphia-Chromosom:

Nachweis in 3 von 9 Fällen

1.15. Röntgenologisch nachweisbare Veränderungen:

Typische Veränderungen im

Sinne einer OMS 58 % von 97 Fällen

5.2. Auswertung der klinischen Befunde

2.1. Blutbildveränderungen bei MF-OMS

Auf Tabelle 21a-b werden MF und OMS hinsichtlich der Verteilung quantitativer Blutbildveränderungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verglichen. Bei Patienten mit OMS sind eine Verminderung der Erythrozytenzahl, ein Abfall des Hämoglobins sowie Vorstufen der Erythropoese etwas häufiger anzutreffen als bei MF-Patienten. Insgesamt bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen MF und OMS. Zum Vergleich werden die von anderen Autoren gefundenen hämatologischen Daten zum Zeitpunkt der Diagnose eines MF-OMS-Syndroms in den Tabellen 22a und 22b gegenübergestellt.

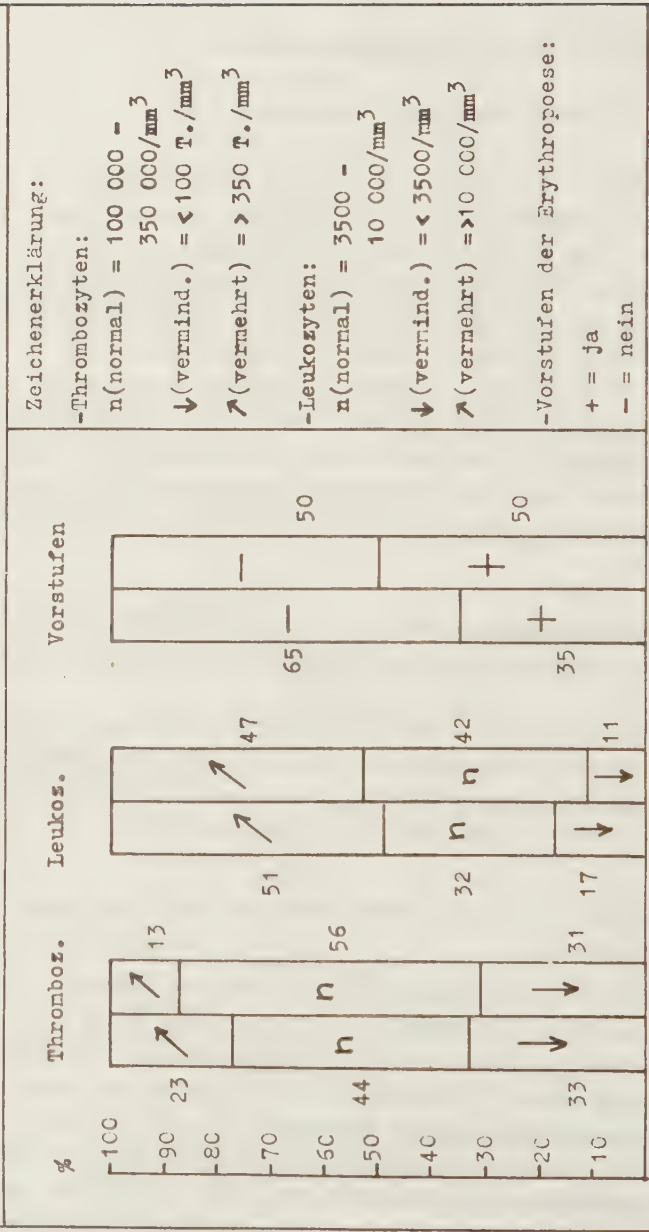
2.2. Zusammenhänge zwischen Ausmaß der Splenomegalie bzw. Hepatomegalie und quantitativen Blutbildveränderungen

In den folgenden Untersuchungen wurde der Frage nachgegangen, welche Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Graden von Splenomegalie bzw. Hepatomegalie und quantitativen Veränderungen des Blutbildes bestehen.

A. Korrelation zwischen Milzgröße und Erythrozytenzahl Tabelle 23a

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war bei normaler Milzgröße die Erythrozytenzahl nur in 23 % der Fälle im Normbereich, in 77% der Fälle vermindert bzw. erheblich vermindert (unter 2 Mill/mm^3). Bei vergrößerter und erheblich vergrößerter Milz dagegen fand sich in der Hälfte der Fälle eine normale Erythrozytenzahl. Prozentual signifikante Unterschiede zwischen den Fällen mit vergrößerter und erheblich vergrößerter Milz bestanden nicht.

Tab. 21b - Blutbildveränderungen z. Zeitpunkt der Diagnosestellung einer MF-OMS:
Thrombozyten - Leukozyten - Vorstufen d. Erythropoese.



MF OMS MF OMS
 Zahl der Fälle: Thrombozyten: MF n=128 - OMS n=121 Gesamt: n= 249
 Leukozyten: MF n=149 - OMS n=131 Gesamt: n=280
 Vorstufen: MF n=140 - OMS n=129 Gesamt: n=269

Zeichenerklärung:
 -Thrombozyten:
 n(normal) = 100 000 -
 350 000/mm³
 ↓(vermind.) = < 100 T./mm³
 ↗(vermehrt) = > 350 T./mm³
 -Leukozyten:
 n(normal) = 3500 -
 10 000/mm³
 ↓(vermind.) = < 3500/mm³
 ↗(vermehrt) = > 10 000/mm³
 -Vorstufen der Erythropoese:
 + = ja
 - = nein

Tab. 22a - Blutbildveränderungen bei MF-CLL i.d. Literatur
Hämoglobin - Leukozyten

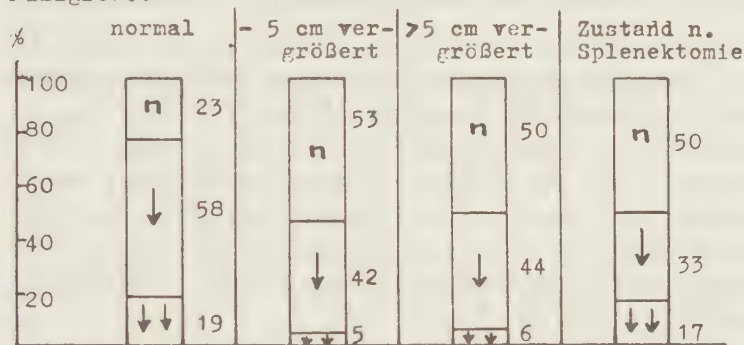
Hämoglobin	%	Fälle	Autoren
vermindert:			
< 12 g/100ml	62	75	Hunstein 74
7 - 12 g/100ml	61,9	758	Burkhardt 74
normal:			
	22	75	Hunstein 74
	17,8	758	Burkhardt 74
<u>Leukozyten</u>			
vermindert:			
< 4000/mm ³	13	45	Ward 71
< 5000/mm ³	27,2	769	Burkhardt 74
< 3500/mm ³	26	62	Hartmann 59
< 3900/mm ³	18	72	Hunstein 74
normal :			
4000 - 10 000/mm ³	31	45	Ward 71
5000 - 10 000/mm ³	30,4	769	Burkhardt 74
4000 - 10 000/mm ³	39	72	Hunstein 74
< 10 000/mm ³	60	100	Bouroncle 62
vermehrte:			
> 10 000/mm ³	56	45	Ward 71
10- 25 000/mm ³	26	769	Burkhardt 74
> 10 000/mm ³	70	62	Hartmann 59
10- 25 000/mm ³	29	72	Hunstein 74
10- 50 000/mm ³	30	100	Bouroncle 62

Tab. 22b - Blutbildveränderungen bei HE-OMS i.d.Literatur
Thrombozyten

Thrombozyten	%	Fälle	Autoren
vermindert:			
< 150 000/mm ³	44	72	Hunstein 74
< 100 000/mm ³	33,6	565	Burkhardt 74
< 150 000/mm ³	60	20	Müller 70
vermindert	22	45	Ward 71
< 400 000/mm ³	34	97	Bouroncle 62
normal:			
150 000-400 000/mm ³	33	72	Hunstein 74
100 000-400 000/mm ³	51,9	565	Burkhardt 74
normal	49	45	Ward 71
400 000-1. Mill./mm ³	29	97	Bouroncle 62
vermehrt:			
> 400 000/mm ³	20	72	Hunstein 74
> 400 000/mm ³	14,5	565	Burkhardt 74
vermehrt	29	45	Ward 71
> 1 Mill./mm ³	23	97	Bouroncle 62

Tab. 23 a- Korrelation zwischen Ausmaß der Splenomegalie und Erythrozytenzahl

Milzgröße:



Erythr.: n = 26

n = 76

n = 144

n = 12

↓↓ = < 2 Mill./mm³

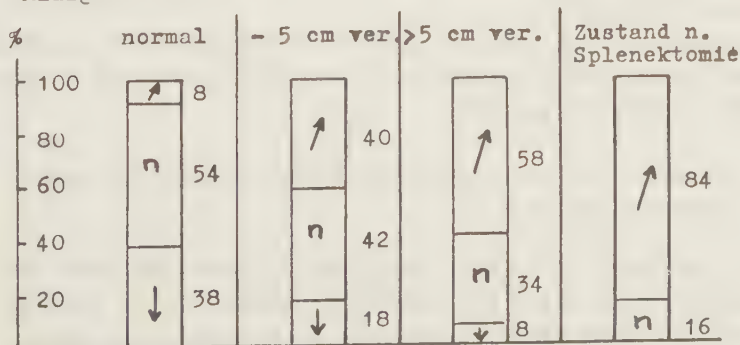
↓ = 2-3,5 Mill./mm³

n = > 3,5 Mill./mm³

Gesamtzahl der Fälle: n = 258

Tab. 23 b- Korrelation zwischen Ausmaß der Splenomegalie und Leukozytenzahl

Milzgröße:



Leukoz.: n = 24

n = 79

n = 140

n = 12

↓ = < 3500/mm³

n = 3500-10 000/mm³

↗ = > 10 000/mm³

Gesamtzahl der Fälle: n = 255

Dies könnte damit erklärt werden, daß mit zunehmender Milzvergrößerung die Erythrozytenabbaurate ansteigt.

Die Erythrozytenzahlen von den Patienten, bei denen eine Splenektomie durchgeführt worden war, zeigen gegenüber den Fällen mit vergrößerter bzw. erheblich vergrößerter Milz keine signifikanten Abweichungen. In immerhin 50 % der Fälle war die Erythrozytenzahl vermindert oder erheblich vermindert. Dies stimmt mit Beobachtungen von Beyreder und Rieder überein, wonach die Splenektomie eine bestehende Anämie nicht beeinflussen konnte (Be 56).

B. Korrelation zwischen Milzgröße und Leukozytenzahl Tabelle 23b

Im Gegensatz zu den Erythrozyten zeigt sich bei den Leukozytenzahlen eine deutliche prozentuale Verschiebung: Während bei normaler Milzgröße in 8% der Fälle normale Leukozytenwerte vorkamen, nahm mit fortschreitender Milzgröße die Leukozytenzahl zu. In den Fällen mit erheblicher Splenomegalie lagen in 58% der Fälle die Leukozyten über $10\,000/\text{mm}^3$.

Die Beobachtung, wonach eine Milzentfernung einen Anstieg der Leukozyten nach sich zieht (Be 56), wird hier in 84% der Fälle bestätigt.

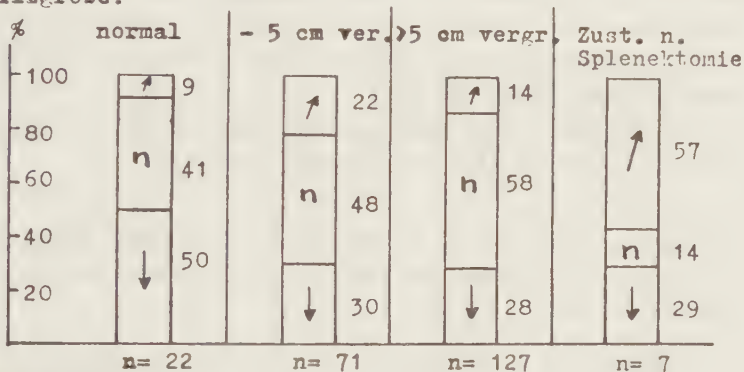
C. Korrelation zwischen Milzgröße und Thrombozytenzahl Tabelle 23c

In der Hälfte der Fälle mit normaler Milzgröße waren die Thrombozyten unter $100\,000/\text{mm}^3$ vermindert. Eine Thrombozythämie fand sich bei normaler Milzgröße in 9%, bei mittlerer Splenomegalie in 22% und bei erheblich vergrößerter Milz in 14% der Fälle.

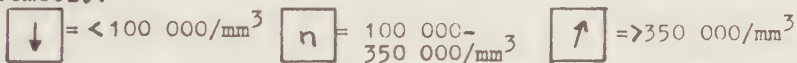
Mit zunehmender Splenomegalie ist ein prozentuales Ansteigen der Thrombozytenzahlen im Sinne einer Normali-

Tab. 23 c- Korrelation zwischen Ausmaß der Splenomegalie und Thrombozytenzahl

Milzgröße:



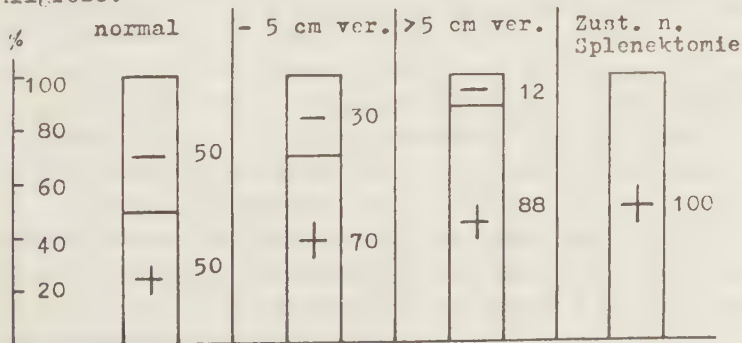
Thromboz.:



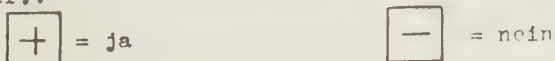
Gesamtzahl der Fälle: n = 227

Tab. 23 d- Korrelation zwischen Ausmaß der Splenomegalie und Linksverschiebung

Milzgröße:



Linksver.:



Gesamtzahl der Fälle: n = 246

sierung zu beobachten.

Daß eine Splenektomie zu einem Ansteigen der Thrombozyten führen kann und deshalb mit dem Risiko thrombembolischer Komplikationen belastet ist, wird von verschiedenen Autoren hervorgehoben (Bo 62, Wa 71).

In unserem Krankengut waren in über der Hälfte der Fälle die Blutplättchen über $350\ 000/\text{mm}^3$ vermehrt.

D. Korrelation zwischen Milzgröße und Auftreten unreifer Vorstufen der Granulozytopoese (Linksverschiebung)
Tabelle 23d

Eine eindeutige Zunahme der Fälle mit Linksverschiebung in Abhängigkeit von der Milzgröße ist aus dieser Tabelle abzulesen. Nach Splenektomie wurde in allen Fällen das Auftreten unreifer Vorstufen beobachtet.

E. Korrelation zwischen Splenomegalie und Hepatomegalie
Tabelle 23e

Angaben, wonach eine Hepatomegalie erst in späteren Stadien nach dem Auftreten eines Milztumors zu beobachten ist (Be 70), können nach dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Bei 25 Patienten mit normaler Milzgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung MF-OMS war in mehr als der Hälfte der Fälle die Leber vergrößert, davon bei 16% erheblich vergrößert (über 4 cm). Eine metaplastische Blutbildung in der Leber vor dem Auftreten hämatopoetischer Herde in der Milz scheint demnach häufiger vorzukommen als bisher beobachtet werden konnte. Nach einer Splenektomie war die Leber in allen Fällen - davon in 44 % erheblich - vergrößert.

Tab. 23 e- Korrelation zwischen Splenomegalie und
Hepatomegalie

Milz röße:



Lebergröße:

n = nicht vergr. **↑** = - 4 cm vergr. **↑↑** = > 4 cm vergr.

Gesamtzahl der Fälle: n= 250

Tab. 23g- Hepatosplenomegalie bei MF-CMS i.d. Literatur

Splenomegalie	%	Fälle	Autoren
	94	110	Bouroncle 62
	98	62	Hartmann 59
	100	45	Ward 71
davon:			
< 8 cm	16		
8-16 cm	49		
> 16 cm	35		
	97	70	Pitcock 62
Hepatomegalie	71	110	Bouroncle 62
	86	70	Pitcock 62
	95	62	Hartmann 59
	54	45	Ward 71

Tab. 23 f-
Korrelation zwischen Hepatoregale und Erythrozyten, Leukozyten bzw. Thrombozyten

Erythrozyten: Lebergröße:			Leukozyten:			Thrombozyten:		
normal	-4cm v.	>4cm v.	normal	-4cm	>4cm	normal	-4cm	>4cm
41	n	54	33	↑	55	↑	12	22
48	↓	38	49	n	29	n	56	45
11	↓	8	18	↓	16	↓	32	33
7	↓	7	10	↓	10	↓	30	30
n=46	n=94	n=101	n=49	n=92	n=107	n=43	n=78	n=101
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
= < 2 Mill./mm ³	= < 2 Mill./mm ³	= < 2 Mill./mm ³	= < 3500/mm ³	= < 3500/mm ³	= < 3500/mm ³	= < 100 000/mm ³	= < 100 000/mm ³	= < 100 000/mm ³
↓	↓	↓	n	n	n	n	n	n
= 2-3,5 Mill./mm ³	= 2-3,5 Mill./mm ³	= 2-3,5 Mill./mm ³	= 3500-10 000/mm ³	= 3500-10 000/mm ³	= 3500-10 000/mm ³	= 100 000-350 000/mm ³	= 100 000-350 000/mm ³	= 100 000-350 000/mm ³
n	n	n	↑	↑	↑	↑	↑	↑
= > 3,5 Mill./mm ³	= > 3,5 Mill./mm ³	= > 3,5 Mill./mm ³	= > 10 000/mm ³	= > 10 000/mm ³	= > 10 000/mm ³	= > 350 000/mm ³	= > 350 000/mm ³	= > 350 000/mm ³
Gesamtzahl der Fälle: n= 241			n= 248			n= 222		

F. Korrelation zwischen Hepatomegalie und Blutbildveränderungen - Tabelle 23f

Ein Vergleich der prozentualen Verteilung der Zellzahlen bei verschiedener Lebergröße ergab keine Abhängigkeit quantitativer Blutbildveränderungen von der Lebergröße. Dies spricht dafür, daß der Anteil der aus der Leber stammenden Blutzellen gegenüber dem der Milz zahlenmäßig gering ist. Nur im Falle einer Splenektomie scheint die Leber als Hauptort metaplastischer Blutbildung größeren Einfluß auf die Blutzellzahlen zu nehmen.

Ein Vergleich hinsichtlich des Auftretens einer Splenomegalie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit anderen Autoren ergibt, daß bei 10 % von 244 Fällen eine Milzvergrößerung nicht vorgelegen hatte gegenüber einer Inzidenz von 94-100%, die in der Literatur beobachtet worden war: Tabelle 23g.

5.2.3. Beurteilung der Alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) bei MF-OMS

Die Aktivität der ALP ist gewöhnlich normal oder erhöht (Va 52, Ko 58, Le 57, Kr 66). Es werden allerdings auch erniedrigte Werte gefunden (Ma 66, Mü 70a, Hu 74).

In dem untersuchten Krankengut war die ALP in 16 % von 105 Fällen zum Zeitpunkt der Diagnose einer MF-OMS erniedrigt. Von 4 Fällen, bei denen eine CML vorausgegangen war, wurde bei Diagnose einer MF-OMS in 3 Fällen eine normale, in einem Fall eine erhöhte ALP-Aktivität beobachtet. Eine Korrelation zwischen der Höhe der ALP-Aktivität und der Leukozytenzahl, die von Koler (Ko 57) hergestellt wurde, konnte nicht bestätigt werden.

5.2.4. Verhalten der Eiweißkörper im Serum

Quantitative Veränderungen der Eiweißfraktionen im Serum werden in unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet (Sa 62, Kl 62, Pi 62). Auffallend erscheint nach den obigen Ergebnissen, daß α - und γ -Globuline häufig erhöht sind: 42 % von 198 Fällen bzw. 38 % von 202 Fällen. Die Immunglobuline, insbesondere IgG und IgM (je 38 %), waren bei 21 Patienten vermehrt. Auch Hunstein fand eine IgG-Vermehrung zum Teil in Kombination mit einer IgA-bzw. IgM-Vermehrung (Hu 74).

5.2.5. Chromosomenanomalien

Seitdem besonders bei akuten Leukämien Chromosomenaberrationen gefunden wurden, folgten zahlreiche cytogenetische Untersuchungen bei den myeloproliferativen Erkrankungen. Das Philadelphia-Chromosom galt als spezifisch für die CML (No 60, Fi 63, Go 64). Es wurden allerdings auch Fälle mit typischer CML ohne Chromosomenanomalien beobachtet (San 64, Kr 64).

Auch bei MF-OMS wurde das Philadelphia-Chromosom gefunden (Kr 66, Fo 66, Mü 70).

In unserem Krankengut war in 6 von 9 Fällen die Chromosomenanalyse unauffällig. In 3 Fällen, in denen ein Philadelphia-Chromosom nachgewiesen wurde, war eine CML nach 2,6 und 10 Jahren in eine MF übergegangen. Alle 3 Patienten waren männlichen Geschlechts.

5.2.6. Röntgenologische Veränderungen

Die Angaben über die Häufigkeit röntgenologisch erfassbarer Veränderungen des Knochenskeletts schwanken zwischen 30 und 70% in der Literatur (Be 56, Bo 62, Bo 51, Cr 53, Cr 56, Ja 59, Ki 67, Le 59.)

Die oben angeführten 58% (57 Fälle) positiver röntgenologischer Befunde beziehen sich auf 97 von insgesamt 140 OMS-Patienten. In 40 Fällen konnten keine charakteristischen Veränderungen festgestellt werden.

Bei 72 % von 57 Patienten wurde die für die OMS charakteristische Sklerosierung der Spongiosastruktur bzw. eine Verdichtung und ungleichmäßige Begrenzung der Kompakta beobachtet. Daneben wurden isoliert oder in Kombination mit diesen Veränderungen in 12 % der Fälle osteoporotische bzw. mehr osteolytische (7%) Veränderungen gefunden. Eine massive Sklerosierung kam in 4 Fällen zur Beobachtung.

Einen Überblick über die häufigsten Lokalisationen gibt Tabelle 24. In 3 Fällen waren sklerotische Veränderungen an den Unterschenkelknochen vorgekommen, was bisher seltener gesehen wurde (Le 59, Mo 65).

Hinweise, nach denen Skelettveränderungen bei jungen Männern häufiger auftreten als bei Frauen (Ca 69), konnten nicht bestätigt werden. Das Verhältnis Männer: Frauen betrug 1 : 1. Ebensowenig konnte eine Korrelation zwischen Osteosklerose und Ausmaß der Splenomegalie hergestellt werden, die nach Ward bestehen soll (Wa 71). Zwar fand sich bei 39 von insgesamt 57 Patienten eine erheblich vergrößerte Milz, die in mehreren Fällen bis ins kleine Becken reichte, doch weicht die prozentuale Häufigkeit nicht von den Fällen ab, in denen keine röntgenologischen Veränderungen im Sinne einer OMS gefunden wurden. Ein Zusammenhang zwischen Sklerosierungen und Krankheitsdauer bestand ebenfalls nicht.

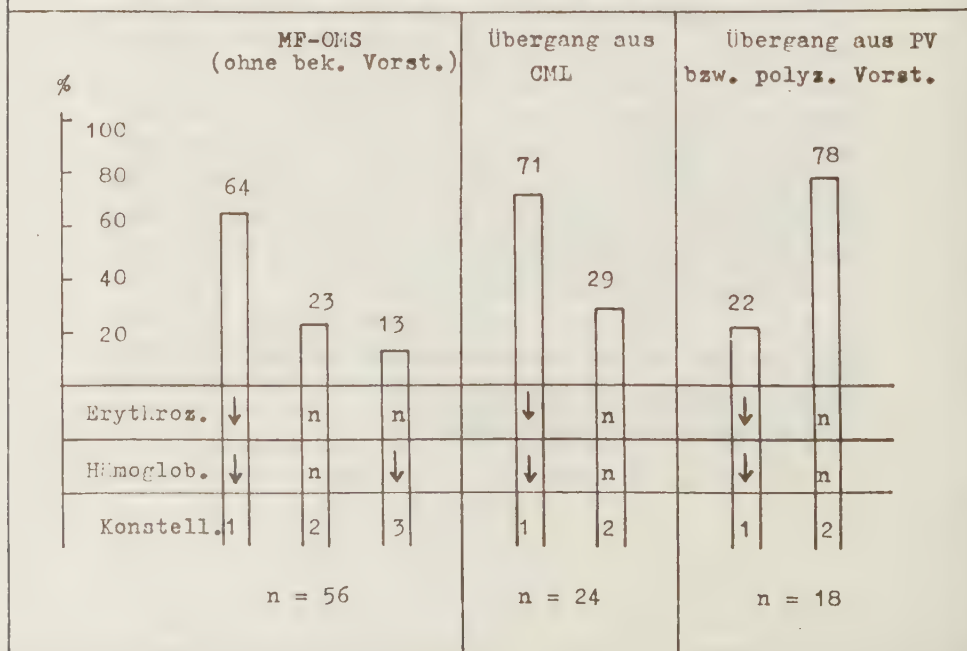
In 5 von 7 Fällen, bei denen eine CML in eine OMS übergegangen war, wurden osteoporotische bzw. osteolytische Skelettveränderungen beobachtet. Nur in 2 Fällen fanden sich typische Sklerosierungen.

Tab. 24 -

Röntgenologisch nachgewiesene Veränderungen am Skelettsystem bei OMS (Lokalisation)

Lokalisation		Fallzahl
Gesamt: In 57 Fällen (59%) Verände- rungen am Skelettsystem	Wirbelkörper	24
	Becken	22
	Thorax	14
	Rippen	6
	Sternum	2
	Femur	13
	Schädelkalotte	5
	Humerus	2
	Tibia u. Fibula	3

Tab. 26 - Blutbildkonstellationen bei unterschiedlicher
Pathogenese - Erythrozyten und Hämoglobin

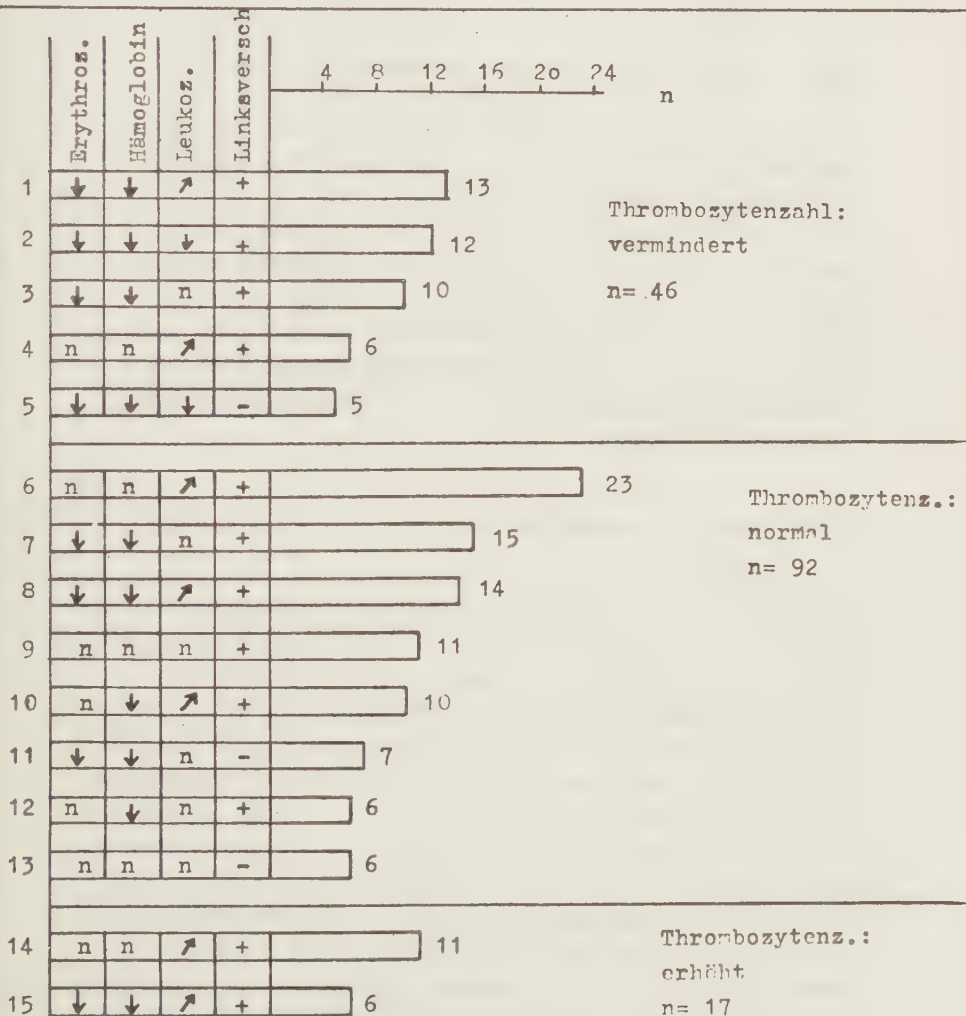


Häufigste Blutbildkonstellationen bei Diagnose-

Tab. 25-

stellung MF-OMS

(Gesamtaufstellung)



Gesamtzahl der aufgetretenen Konstellationen: 49

Umfang der 15 häufigsten Konstellationen: 155 Fälle

Zeichenerklärung: n=normal

=vermindert

=vermehrt

+ = ja - = nein

5.3. Blutbildkonstellationen bei Diagnosestellung

MF - OMS

5.3.1. Vorkommen der häufigsten Konstellationen

Von den 49 aufgetretenen Blutbildkonstellationen wurden nur die Fälle, die häufiger als 5-mal vorgekommen sind, in Tabelle 25 aufgeführt.

Aus der Anzahl der aufgetretenen Konstellationen ist abzulesen, daß die quantitativen Blutbildveränderungen allein wenig Aussagekraft für die Diagnose einer MF-OMS haben. Bei der am häufigsten aufgetretenen Konstellation (23 Fälle) waren Erythrozyten, Hämoglobin und Thrombozyten im Normbereich. Die Leukozyten waren über $10\,000/\text{mm}^3$ vermehrt.

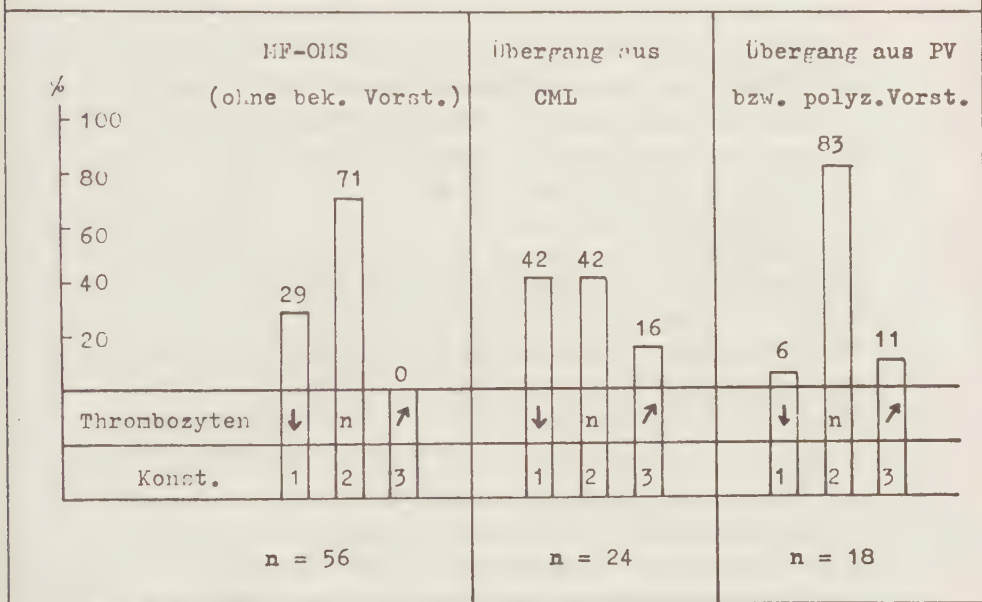
5.3.2. Blutbildkonstellationen bei unterschiedlicher Pathogenese.

Auf den Tabellen 26 und 27a-b werden die Blutbildkonstellationen in Abhängigkeit von der unterschiedlichen Pathogenese aufgezeigt. Tabelle 26: Konstellation 1 (Erythrozytenzahl vermindert und Hämoglobin erniedrigt) ist bei MF-OMS ohne bekanntes Vorstadium und in den Fällen mit Übergang aus einer CML deutlich häufiger anzutreffen als normale Erythrozyten- und Hämoglobinwerte (Konstellation 2). Dagegen liegen in den Fällen, bei denen eine PV vorausgegangen war, in 78 % der Fälle Erythrozyten und Hämoglobin im Normbereich. Abweichungen hinsichtlich der Pathogenese werden auch auf Tabelle 27a-b deutlich. Eine Thrombopenie war prozentual am häufigsten nach einer vorausgegangenen CML, am seltensten beim Übergang aus einer PV zu beobachten. Eine Thrombozythämie fand sich - meist in Kombination mit einer Leukozytose (Tab. 25) - nach vorausgegangener CML bzw. PV häufiger als in den Fällen ohne bekanntes Vorstadium.

Blutbildkonstellationen bei untersch. Pathogenese

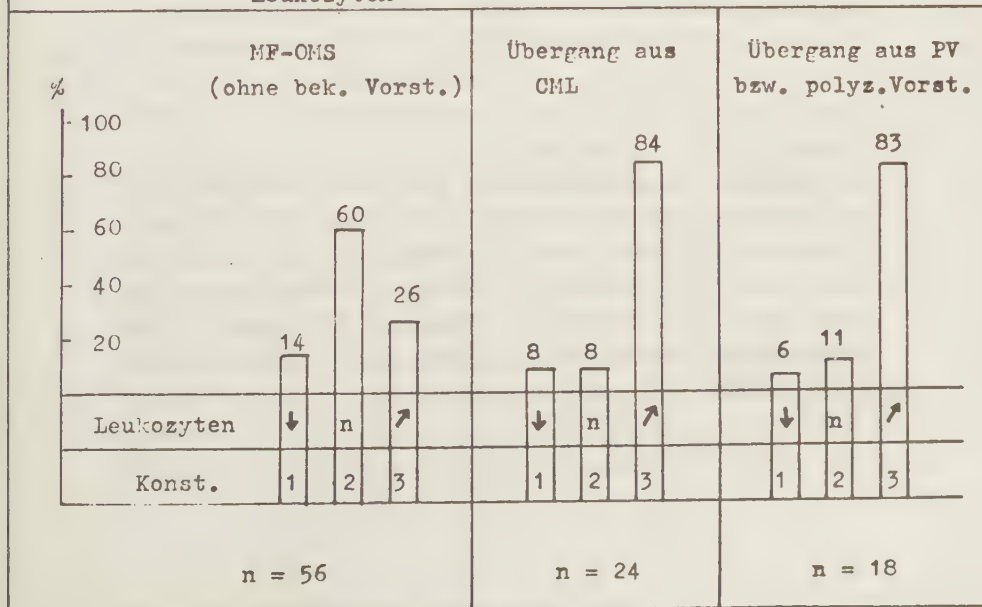
Tab. 27 a -

Thrombozyten



Tab. 27 b -

Blutbildkonstellationen bei untersch. Pathogenese
Leukozyten



Leukozytenzahlen über $10\,000/\text{mm}^3$ (Tabelle 27b) waren in den Fällen ohne bekanntes Vorstadium nur in 26% der Fälle anzutreffen gegenüber den Fällen mit Übergang aus einer CML bzw. PV (über 80 %).

Zusammenfassung:

Die Auswertung der klinischen Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung MF-OMS zeigt: Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen MF und OMS hinsichtlich quantitativer Veränderungen des peripheren Blutbildes. Die Zellen der Hämatopoese waren bei beiden Formen etwa gleich häufig vermindert, im Normbereich oder vermehrt.

Der Vergleich der peripheren Zellzahlen bei zunehmender Splenomegalie läßt eine Abhängigkeit bestimmter Blutzellen vom Ausmaß der Splenomegalie erkennen:

Eine Zunahme der Milzgröße führte zu einem deutlichen Ansteigen der Leukozytenzahlen und der Vorstufen der Granulopoese gegenüber den Fällen mit normaler Milzgröße. Die Thrombozytenzahl dagegen scheint in geringerem Maße vom Grad der Splenomegalie abhängig zu sein.

Bei den Erythrozyten war keine Korrelation erkennbar. In noch stärkerem Ausmaß führte eine Milzentfernung zur Zunahme der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen und der Linksverschiebung. Die Erythrozytenmenge blieb auch in diesen Fällen unbeeinflusst.

Im Gegensatz dazu besteht zwischen einer Hepatomegalie und der Zahl peripherer Blutzellen keine Korrelation. Die Aktivität der ALP war in immerhin 16% der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer MF-OMS erniedrigt. Damit kann die ALP nicht als sicheres Kriterium für die differentialdiagnostische Abgrenzung von einer CML angesehen werden.

Unter den röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen am Skelettsystem bei OMS-Patienten finden sich am häufigsten sklerosierende Veränderungen der Spongiosa und Verdichtung der Kompakta, seltener osteoporotische bzw. osteolytische Veränderungen. Am häufigsten sind Wirbelkörper, Becken, Thorax und Femur betroffen. Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der röntgenologisch erfaßbaren Veränderungen und der Krankheitsdauer besteht nach unseren Untersuchungen nicht. Die quantitativen Veränderungen des peripheren Blutbildes bei MF-OMS unterscheiden sich hinsichtlich der Pathogenese.

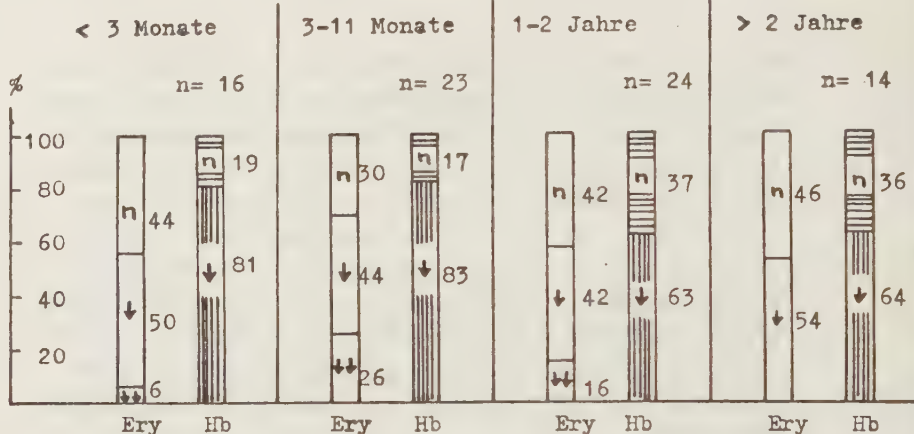
In den Fällen mit vorausgegangener megakaryozytären Myelose waren die Erythrozyten meist vermindert, Thrombozyten und Leukozyten überwiegend im Normbereich. Nach Übergang einer CML bzw. einer PV dagegen war häufig eine Leukozytose zu beobachten. Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen waren nach vorausgegangener typischer PV meist normal.

6. Hämatologische Befunde und Krankheitsdauer

6.1. Blutbild

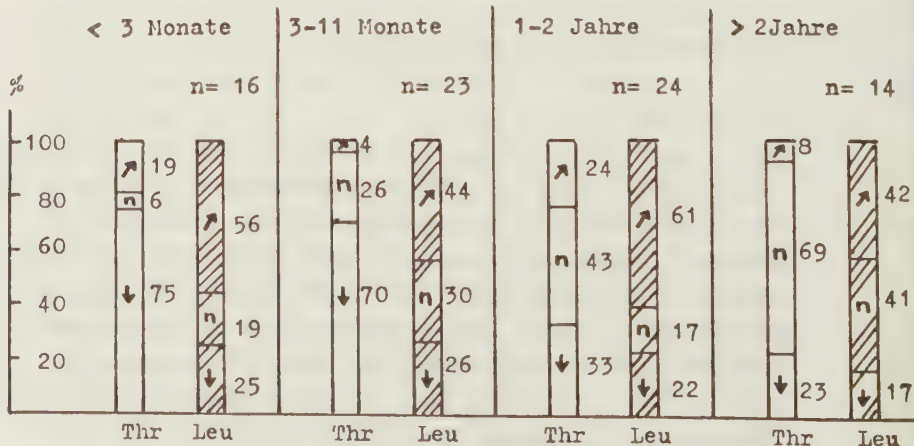
Ziel dieser Untersuchung ist es, anhand von 77 Blutbildern verstorbener Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose MF-OMS erstellt wurden, herauszufinden, ob Zusammenhänge zwischen hämatologischen Daten und der Überlebenszeit der Patienten erkennbar sind. Die prozentuale Verteilung der Erythrozyten gibt keinen Aufschluß über einen Zusammenhang zwischen Erythrozytenzahlen und Überlebenszeit: Tabelle 28a. Es fanden sich bei Patienten mit einer Überlebenszeit von weniger als 3 Monaten immerhin noch 44 % mit normaler Erythrozytenzahl. Blutbilder, die nach Blut-

Tab. 28a - Blutbildveränderungen und Überlebenszeit- Prognose
Erythrozyten - Hämoglobin



Erythroz. [n] = normal: > 3,5 Mill./mm³ Hämogl. [n] = normal: > 12g/100 ml
 [↓] = vermind.: 2-3,5 Mill./mm³ [↓] = vermind.: < 12g/100ml
 [↓↓] = stark verm.: < 2 Mill./mm³

Tab. 28b - Blutbildveränderungen und Überlebenszeit- Prognose
Thrombozyten - Leukozyten



Thromboz. [↑] = > 350 000/mm³ Leukoz. [↑] = > 10 000/mm³
 [n] = 100 T.-350 T./mm³ [n] = 3500- 10 000/mm³
 [↓] = < 100 000/mm³ [↓] = < 3500/mm³

transfusionen angefertigt worden waren, wurden in dieser Aufstellung nicht verwendet.

Der Hämoglobingehalt war bei einer Überlebenszeit von einem Jahr bei etwa 80 %, bei längerer Lebensdauer bei 60 % der Fälle vermindert.

Bedeutsamer für die Prognose erscheint die Thrombozytenzahl: Tabelle 28b. Bei einer Überlebenszeit von weniger als 3 Monaten waren die Blutplättchen in 75 % der Fälle vermindert unter $100\,000/\text{mm}^3$, in 6% der Fälle im Normbereich. Bei Patienten, die länger als 2 Jahre lebten, hingegen war nur in 23 % der Fälle eine Verminderung der Blutplättchen zu beobachten. Demgegenüber ist zwischen der Vermehrung der Thrombozytenzahl und der Überlebenszeit kein Zusammenhang zu sichern. Immerhin fand sich bei 19 % der Patienten, die weniger als 3 Monate überlebten, eine Thrombozytose.

Eine Korrelation zwischen Leukozytenzahl und Überlebenszeit besteht nach Tabelle 28b nicht.

Auch das Auftreten unreifer Vorstufen der Granulozytopoese und Erythropoese ist als Indikator für die Lebensdauer nicht geeignet: Tabelle 28c. In allen Zeitgruppen war ihr Vorkommen etwa gleich häufig.

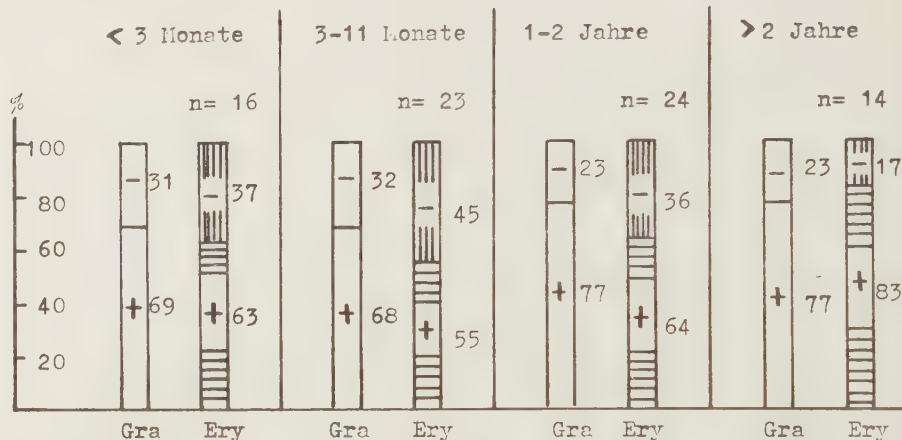
6.2. Milzgröße bzw. Lebergröße und Überlebenszeit

Im Patientenkollektiv, das länger als 2 Jahre lebte, war die Milz in 85 % der Fälle erheblich vergrößert, in keinem Fall wurde eine normale Milzgröße vorgefunden: Tabelle 29. Je kürzer die Überlebenszeit der Patienten war, umso mehr ging der Anteil erheblich vergrößerter Milzen zurück. Trotz der geringen Fallzahl von 77 ist diese Beobachtung auffällig. Eine Parallele hierzu konnte am Beispiel der Lebergröße nicht gefunden werden.

Blutbildveränderungen und Überlebenszeit-Prognose

Tab. 28c-

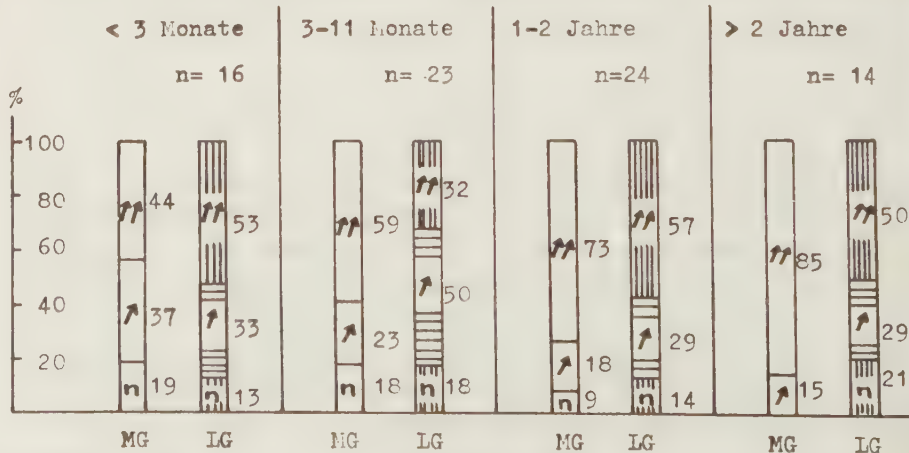
Vorstufen der Granulozytopenose u. Erythropoese



Vorstufen d. Gra. - = nein
nulozytopenose
i. periph. Blut + = ja

Vorstufen d. Erythrop.
- = nein
+ = ja

Tab. 29 - Milzgröße bzw. Lebergröße u. Überlebenszeit - Prognose



Milzgröße: > 5 cm vergr. Lebergröße: > 4 cm vergr.
(MG) (LG)

-5 cm vergr.

-4 cm vergr.

nicht vergr.

nicht vergr.

Die Interpretation dieses Befundes bereitet Schwierigkeiten, da mit zunehmender Splenomegalie die meist zu beobachtende Hämolyse die Lebenserwartung eher verkürzt. Der erythroklastische Effekt einer vergrößerten Milz ist allerdings nicht obligatorisch (Br 65).

6.3. Erythrozytenlebensdauer und Überlebenszeit

Bei 13 Patienten war eine Messung der Erythrozytenhalbwertszeit mit Cr 51 vorgenommen worden. In Tabelle 30 sind diese Fälle zusammen mit anderen hämatologischen Befunden zum Zeitpunkt der Messung und die Überlebenszeit der Patienten aufgeführt.

In einem Fall war die Erythrozytenlebensdauer normal. Die Überlebenszeit betrug in diesem Fall 4 Jahre. Bei einem Patienten, dessen Erythrozytenhalbwertszeit bei 15 Tagen lag, dauerte die Krankheit noch 2 Jahre bis Exitus. Hier könnte auch ein Messfehler vorgelegen haben, da eine starke Hämolyse in der Regel nicht mit normalen Erythrozyten-, Hämoglobin- und Thrombozytenwerten einhergeht. In allen übrigen Fällen ging die Überlebenszeit nicht über ein Jahr hinaus. Bei exzessiver Hämolyse (Erythrozyten-Lebenszeit 1 Tag) überlebte der Patient nur 2 Monate. Die Erythrozytenzahl war in 10 Fällen vermindert bzw. erheblich vermindert, der Hämoglobingehalt in 11 und die Thrombozytenzahl in 8 Fällen vermindert.

Die Milz war nur in einem Fall nicht vergrößert. Daneben bestand allerdings gleichzeitig eine erhebliche Hepatomegalie.

In einigen Fällen fanden sich Hinweise auf die Todesursache: 3 Patienten (Fälle 1,2,12) mit ausgeprägter Hämolyse und stark verkürzter Überlebenszeit starben an einer sek. Infektion. In den Fällen 3,4 und 6 war Herz-Kreislaufversagen die Ursache des Ablebens.

Tab. 30- Erythrozytenlebensdauer($T \frac{1}{2}$ - Cr⁵¹) und Überlebenszeit

Prognose	Eryth.- $\frac{1}{2}$ (Tage)	Eryth.	Hämogl.	Thromb.	Leukoz.	Vorstuf. Weißrot	Milzgr.	Leberg.	Überle- benszeit
< 8 Mon.	1	↓	↓	↓	↑	+	↑ ↑	↑	2 Monate
	2	↓	↓	↓	↑	+	↑ ↑	↑ ↑	7 Mon.
	8	n	↓	↓	n	+	↑ ↑	↑	4 Mon.
	10	↓	↓	↓	↓	+	↑ ↑	↑	5 Mon.
	verkürzt	↓ ↓	↓	↓	↑	+	↑ ↑	↑ ↑	3 Mon.
8-12 Mon.	9	↓ ↓	↓	↓	n	+	↑ ↑	↑ ↑	12 Mon.
	14	↓	↓	↓	n	+	↑ ↑	↑ ↑	12 Mon.
	18	↓	↓			+	↑ ↑	↑	12 Mon.
	20	↓	↓	n	↓	-	↑	↑	12 Mon.
	23	n	n	n	↓	-	↑ ↑	↑ ↑	12 Mon.
> 12 Mon.	verkürzt	↓ ↓	↓	↓	n	-	n	↑ ↑	8 Mon.
	15	n	n	n	↑	+	↑ ↑	↑ ↑	2 Jahre
	normal	↓	↓	n	n	+	↑ ↑	↑ ↑	4 Jahre

Zusammenfassung:

Der Vergleich hämatologischer Daten mit der Krankheitsdauer bei 77 verstorbenen Patienten ergab: Veränderungen der Erythrozytenzahlen, des Hämoglobingehalts und der Leukozytenzahlen lassen keine Aussage über die zu erwartende Krankheitsdauer zu. (An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, daß sich diese Befunde auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung beziehen). Bei den Blutplättchen hingegen hatten die Fälle mit Thrombozytopenie im Durchschnitt eine kürzere Überlebenszeit. Ein Zusammenhang zwischen der Verminderung der Blutplättchenzahl und der Krankheitsdauer erscheint somit möglich, ist allerdings nicht eindeutig nachweisbar.

Eine Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer geht in der Regel mit einer Verminderung der Erythrozytenzahlen bzw. des Hämoglobingehalts einher. Eine klare lineare Beziehung zwischen der Verkürzung der Erythrozyten-Halbwertszeit (Cr^{51}) und der Überlebenszeit der Patienten läßt sich aus unserem Material nicht sichern. Immerhin ging in 11 von 12 Fällen mit verkürzter Erythrozytenlebensdauer die Überlebenszeit der Patienten nicht über ein Jahr hinaus.

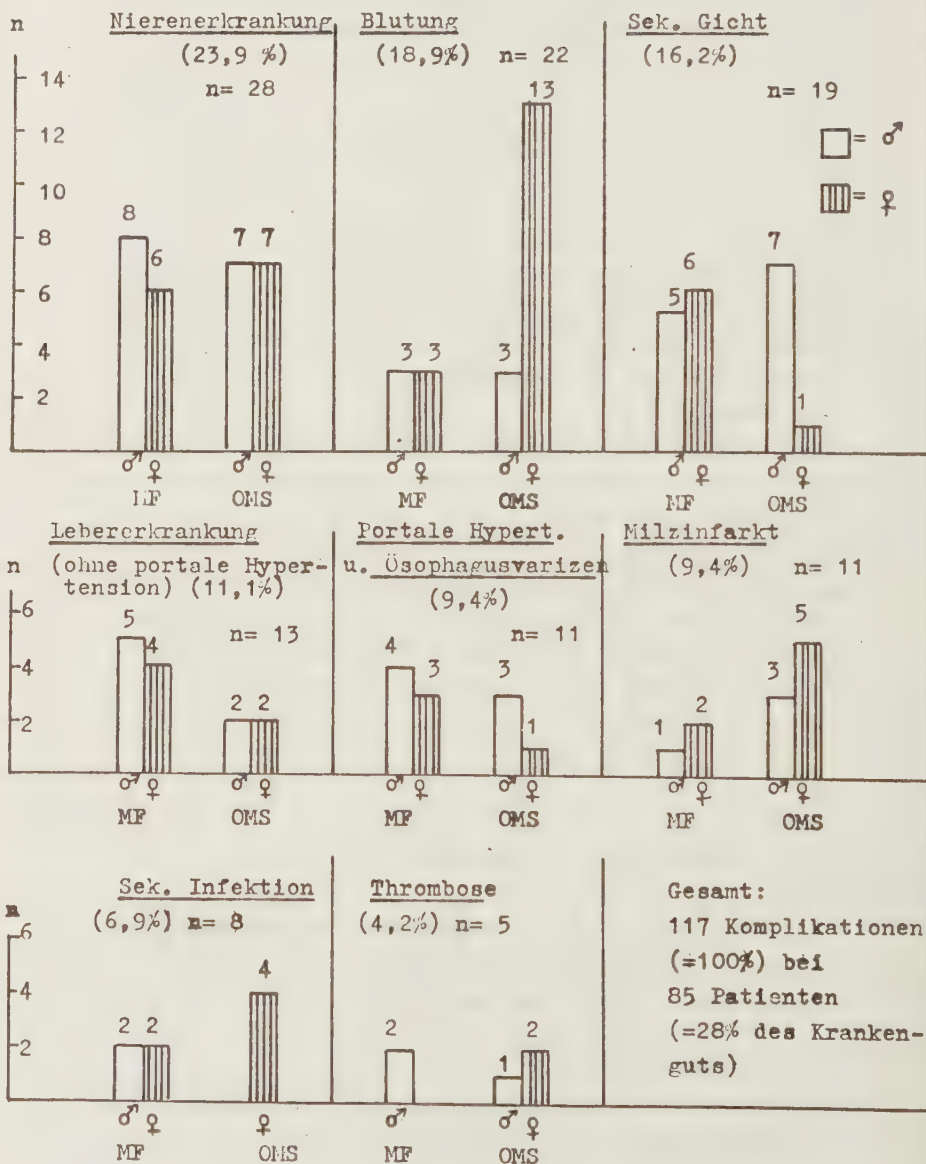
7. Komplikationen bei MF-OMS (ohne Endstadium)

Bei 85 Patienten (28% des gesamten Krankenguts) traten insgesamt 117 Komplikationen auf, wobei Endstadium und Todesursachen nicht berücksichtigt sind: Tabelle 31.

7.1. Nierenerkrankungen

Am häufigsten traten komplizierende Nierenerkrankungen in Erscheinung: 28 Fälle = 23,9 % der Komplikationen.

Komplikationen bei MF-OMS Syndrom (ohne Endstadium)
 Tab. 31 - - Übersicht -



Tab. 32 - Ursachen komplizierender Nierenerkrank.
bei NF-OHS Syndrom

Hyperurikämie		Exzess. Splenomegalie
	n	(normaler Harnsäure- spiegel i. Serum)
- Nephrolithiasis (Uratsteine)	7	
- Chron. Pyelonephritis	6	Kompressionshydro- nephrose
- Niereninsuffizienz	9	
Gesamt:	22	Chron. Pyelonephritis
		Gesamt: 6

Tab. 33 - Korrelation zwischen Harnsäurespiegel
und Leukozytenzahl

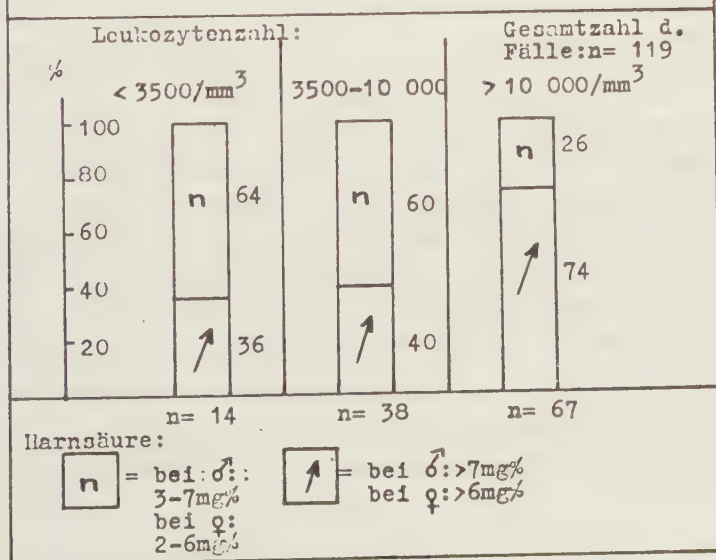


Tabelle 32 zeigt Ursachen und Häufigkeit der im einzelnen aufgetretenen Nierenerkrankungen. Dabei waren zwei pathogenetische Mechanismen zu beobachten: In 22 Fälle von Nephrolithiasis, chronischer Pyelonephritis und beginnender Niereninsuffizienz war die gleichzeitig bestehende Hyperurikämie Ursache der renalen Schädigung. In 6 Fällen, bei denen keine Hyperurikämie aufgetreten war, wurde die erheblich vergrößerte Milz für die Entstehung einer Kompressionshydronephrose mit nachfolgender chron. Pyelonephritis verantwortlich gemacht.

7.2. Blutungen

Bei den aufgetretenen Blutungen handelte es sich vorwiegend um diffuse Haut-Schleimhautblutungen, in einem Fall wurde eine intestinale Blutung diagnostiziert. Frauen mit OMS waren auffallend häufig von dieser Komplikation betroffen.

7.3. Sek. Gicht

Bei 19 von 70 Patienten mit Hyperurikämie trat eine Gichtarthrititis auf. Von der sek. Gicht - Folge des ansteigenden Kernzerfalls und jahrelang bestandener Erhöhung des Harnsäurespiegels (Ly 62) - waren besonders bei den OMS-Fällen Männer betroffen. Dies stimmt mit der Beobachtung von Lynch überein, der bei Patienten mit myeloider Metaplasie eine Hyperurikämie in 83 % der Fälle bei Männern gefunden hatte (Ly 62).

3.1. Korrelation zwischen Harnsäurespiegel und Leukozytenzahl

Lynch und Ward (Wa 71) konnten keine Korrelation zwischen Harnsäurespiegel und Leukozytenzahl feststellen.

Nach Tabelle 33, in der diese Parameter gegenübergestellt wurden, ist allerdings zu beobachten, daß mit der Erhöhung der Leukozytenzahl über 10 000/mm³ der prozentuale Anteil der Fälle mit Hyperurikämie von 40 % (bei normalen Leukozytenzahlen) auf 74 % fast um das Doppelte ansteigt.

3.2. Korrelation zwischen Harnsäurespiegel und Milzgröße bzw. Lebergröße

Die Annahme, daß ein überwiegender Teil der Harnsäure aus den Organen mit myeloider Metaplasie kommt, wird von verschiedenen Autoren gestützt (Wa 70, Hu 74, Hi 58).

In Tabelle 34a und 34b wird der Harnsäurespiegel in Abhängigkeit von Milz- und Lebergröße dargestellt:

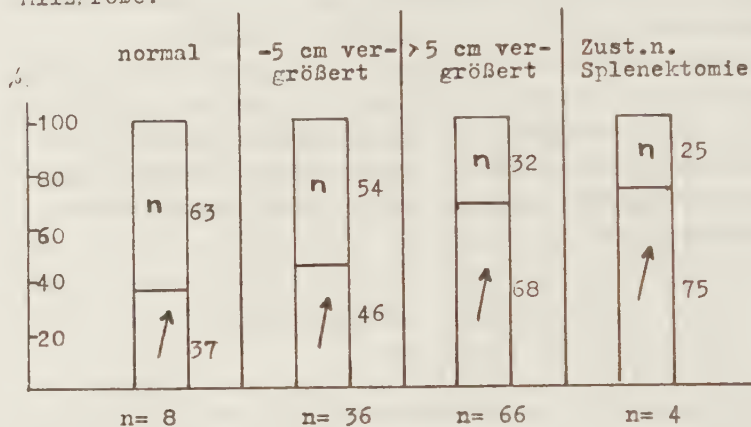
Mit zunehmender Milzgröße mehren sich die Fälle mit Hyperurikämie. Ähnlich den Beziehungen zwischen Blutbildveränderungen und Lebergröße ist keine Abhängigkeit zwischen zunehmender Lebergröße und Anstieg des Harnsäurespiegels zu beobachten.

7.4. Lebererkrankungen (ohne portale Hypertension)

In 6 von insgesamt 13 Fällen lag eine Leberzirrhose vor. Davon war in 3 Fällen eine gleichzeitig bestehende extramedulläre Blutbildung durch Leberpunktion nachgewiesen worden. Eine Cholangitis wurde ebenfalls bei extramedullärer Blutbildung in 3 Fällen beobachtet. Als Folge gehäufter Transfusionen trat in einem Fall eine Serumhepatitis, in 3 Fällen eine Cholangitis bei Häm siderose auf.

Tab. 34a - Korrelation zwischen Harnsäurespiegel und Ausmaß der Splenomegalie

Milzgröße: Gesamtzahl d. Fälle: n = 114

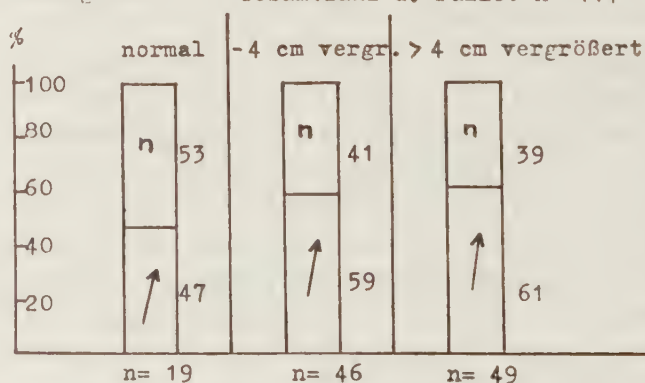


n = bei ♂ :
 3-7 mg%
 bei ♀ :
 2-6 mg%

↑ = bei ♂ : >7mg%
 bei ♀ : >6mg%

Tab. 34b - Korrelation zwischen Harnsäurespiegel u. Ausmaß der Hepatomegalie

Lebergröße: Gesamtzahl d. Fälle: n = 114



n = bei ♂ :
 3-7mg%
 bei ♀ :
 2-6mg%

↑ = bei ♂ : >7mg%
 bei ♀ : >6mg%

7.5. Portale Hypertension und Ösophagusvarizen

Gegenüber der von Ward beobachteten Häufigkeit von 17 % kamen in dem untersuchten Krankengut in 3,7 % aller Fälle portaler Hochdruck und Ösophagusvarizen als Komplikation eines MF-OMS-Syndroms vor.

In 4 Fällen konnte eine Leberzirrhose, in 3 Fällen eine Thrombose der Pfortader nachgewiesen werden.

In 4 Fällen war die Ursache unbekannt.

7.6. Milzinfarkt

Bei 11 Patienten komplizierten Milzinfarkte den Krankheitsverlauf. In allen Fällen war die Milz über 5 cm tastbar vergrößert, in 4 Fällen reichte sie ins kleine Becken. Bei 5 Patienten traten Milzinfarkte und sekundäre Gicht zusammen auf. Andere Auffälligkeiten hinsichtlich der Vorgeschichte und hämatologischer Befunde konnten nicht gefunden werden.

7.7. Sek. Infektion

Eine Neigung zu sekundären Infekten kam in 8 Fällen zur Beobachtung. In der Hälfte der Fälle war der MF-OMS eine CML vorausgegangen. Eine Infektneigung nach einer PV bzw. nach einem polyzythämischen Vorstadium wurde nicht gesehen.

7.8. Thrombose

Als seltenere Komplikation trat in 4 Fällen eine Beinvenenthrombose auf. Davon war in zwei Fällen eine typ. PV vorausgegangen. Bei einem Patienten komplizierte eine Lungenembolie den Krankheitsverlauf.

Zusammenfassung:

Unter den 117 aufgetretenen Komplikationen bei 85 Patienten mit MF-OMS stehen an erster Stelle der Häufigkeit Erkrankungen der Niere wie Nephrolithiasis, chron. Pyelonephritis und Niereninsuffizienz. Pathogenetisch sind sowohl eine gleichzeitig bestehende Hyperurikämie wie auch eine Kompressionshydronephrose als Folge einer ausgedehnten Splenomegalie bedeutsam. Am zweithäufigsten waren Blutungen - meist diffuse Haut-Schleimhautblutungen - besonders bei Frauen mit OMS - zu beobachten. In 19 von 70 Fällen mit Hyperurikämie komplizierte eine Gichtarthrititis den Krankheitsverlauf.

Ein Vergleich des Harnsäurespiegels mit der Leukozytenzahl im peripheren Blut zeigt ein signifikantes Ansteigen der Hyperurikämiefälle mit der Erhöhung der Leukozytenzahl. Ebenso nehmen die Fälle mit erhöhtem Harnsäurespiegel im Serum mit der Vergrößerung der Milz zu.

Bei den komplizierenden Lebererkrankungen handelte es sich in der Hälfte der Fälle um eine Zirrhose. Daneben wurden Cholangitiden und - wohl als Folge gehäufte Transfusionen - Serumhepatitiden beobachtet. Portale Hypertension und Ösophagusvarizen als Folge einer Pfortaderthrombose oder einer Leberzirrhose traten seltener auf als in der Literatur beschrieben.

Zu den selteneren Komplikationen gehören auch Milzinfarkte - in der Hälfte der Fälle in Kombination mit sek. Gicht -, Thrombose- und Infektneigung.

8. Todesursachen

Bei 56 von 70 verstorbenen Patienten mit MF-OMS fanden sich Angaben über die Todesursache. In 22 Fällen konnte die Todesursache durch Auswertung des Obduktionsbefundes ermittelt werden.

8.1. Häufigste Todesursachen

Tabelle 35

An erster Stelle der Häufigkeit stehen Blutungen: 25 Fälle (43,1 %), gefolgt von sek. Infektion: 20 Fälle (34,5 %), Herz-Kreislaufversagen: 12 Fälle (20,7 %) und Urämie: 1 Fall (1,7 %). In 2 Fällen waren sek. Infektion und Blutungen die Todesursache.

8.2. Todesursachen bei Männern und Frauen

In Tabelle 36 werden die häufigsten Todesursachen bei Männern und Frauen mit MF bzw. OMS gegenübergestellt. Zwischen MF und OMS bestehen hinsichtlich der Verteilung unterschiedlicher Todesursachen keine nennenswerten Unterschiede. Blutungen traten bei Männern und Frauen annähernd gleich häufig auf. Unterschiede zeigten sich in den Fällen, in denen eine sek. Infektion die Todesursache war: Frauen mit OMS starben wesentlich häufiger an dieser Komplikation als Männer mit OMS. Bei MF-Patienten dagegen war eine sekundäre Infektion bei Männern häufiger Todesursache als bei Frauen.

8.3. Todesursachen bei verschiedenen Verlaufsformen

Ziel dieser Untersuchung war herauszufinden, ob Zusammenhänge zwischen der Verlaufsform eines MF-OMS-Syndroms

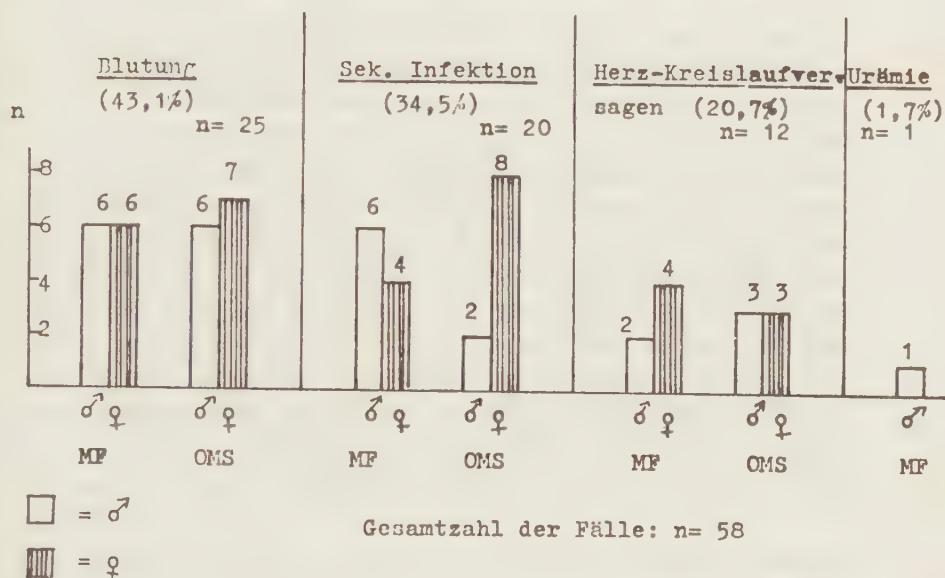
Tab. 35- Todesursachen bei 56 Patienten mit MF-OMS

Bestätigung durch Obduktionsbefund in 22 Fällen

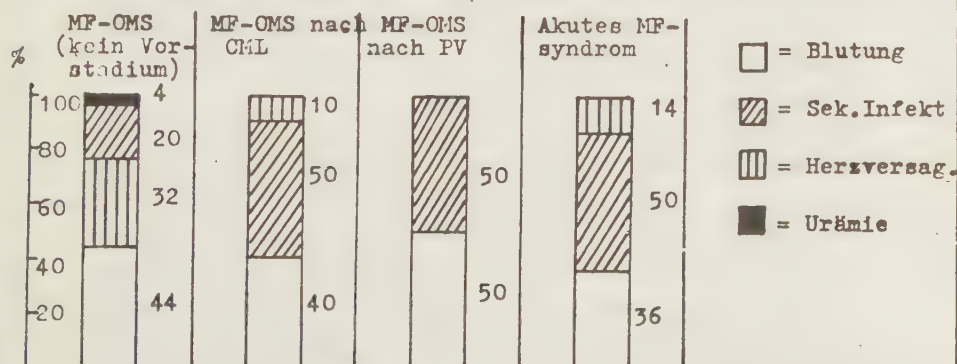
Ursachen:	Fälle:	%
- Blutungen	25	43,1
Magen-Darmtrakt	8	
Gehirn	5	
Ösophagusvarizen	3	
Nebennieren	1	
Haut-Schleimhaut	4	
- Sek. Infektion	20	34,5
Bronchopneumonie	12	
Sepsis	5	
- Herz-Kreislaufversagen	12	20,7
- Urämie	1	1,7
Gesamt:	58 ⁺	
⁺ In 2 Fällen Sek. Infektion <u>und</u> Blutung als Todesursache aufgetreten		

Tab. 36 -

Todesursachen bei 56 Patienten mit MF-OMS Syndrom
Gegenüberstellung Männer-Frauen



Tab. 37 - Todesursachen bei verschiedenen Verlaufsformen



und der Art der Todesursache bestehen: Tabelle 37

In Spalte 1 sind alle Fälle mit MF-OMS aufgeführt, bei denen seit Krankheitsbeginn eine typische MF-OMS ohne bekanntes Vorstadium und ohne jahrelang bestandene PV aufgetreten war. Es zeigen sich auffallende Abweichungen hinsichtlich der Todesursache bei verschiedenen Verlaufsformen: Bei typischer MF-OMS waren Blutungen (44 %) und Herzversagen (32 %) häufigste Todesursache. Sek. Infekte kamen seltener vor. Demgegenüber zeigten die Fälle mit vorausgegangener CML bzw. einem akuten MF-OMS-Syndrom eine charakteristische, beinahe gleiche Verteilung der Todesursachen: Am häufigsten waren sek. Infektion (je 50 %) und Blutung (40 % bzw. 36 %) die Todesursache. Nach einer jahrelang bestandenen PV starben je 50 % der Patienten an Blutungen und Sek. Infektion.

Zusammenfassung:

Die häufigste Todesursache bei Patienten mit MF-OMS - Syndrom waren Blutungen insbesondere des Magen-Darm-Trakts, des Gehirns bzw. massive Haut-Schleimhautblutungen. Männer und Frauen waren etwa gleich häufig betroffen. An 2. Stelle der Häufigkeit steht die sek. Infektion. Vor allem Frauen mit OMS starben an einer Bronchopneumonie bzw. einer Sepsis. In 20% der Fälle war Herz-Kreislaufversagen die Todesursache. Nur in einem Fall war eine Urämie die Ursache des Ablebens.

Bei Berücksichtigung der Pathogenese zeigt sich ein unterschiedliches Verteilungsmuster der Todesursachen: In den Fällen mit vorausgegangener megakaryozytären Myelose waren Blutungen und Herz-Kreislaufversagen die häufigste Todesursache. Dagegen starben die Patienten mit einer akuten Verlaufsform ebenso wie die Patienten, bei denen eine CML vorausgegangen war, am häufigsten an sek. Infekten und an Blutungen.

E. Diskussion

1. Mögliche Ursachen und Auslözungsfaktoren eines MF-OMS-Syndroms

Eine familiäre Disposition besteht nach unseren Untersuchungen nicht. In keinem einzigen Fall wurde ein familiäres Auftreten eines MF-OMS-Syndroms beobachtet. Die Häufung neoplastischer Erkrankungen bei Eltern und Geschwistern läßt allerdings die Beteiligung genetischer Faktoren an der Entstehung eines MF-OMS-Syndroms nicht ausschließen.

In der Literatur finden sich nur wenige Hinweise auf die Familienanamnese bei MF-OMS-Patienten (Me 49, Ko 49, Wy 50). In einem einzigen Fall trat eine MF bei Vater und Tochter nach Benzolexposition auf (Wy 50).

A. Das Auftreten unspezifischer Entzündungen

Unter den Vorerkrankungen spielen die unspezifischen Entzündungen zahlenmäßig die größte Rolle. Etwa 50% der Infekte waren purulenter Natur, gehen also auf bakterielle Erreger zurück. Berücksichtigt man noch die Scharlachfälle (11 % der Infekte) sowie die Zahlen der Rheumatischen Erkrankungen, so spricht Einiges für eine vorausgegangene Infektion mit hämolysierenden Streptokokken.

Anginen und Scharlach sind pathognomonisch für die hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A (Re 68).

Auch ist statistisch gesichert, daß 2% aller Streptokokkeninfekte von Gelenkleiden gefolgt sind (Re 68).

Auf dem Schema 1 sind die Krankheiten aus der Vorgeschichte der Patienten aufgeführt, bei denen eine Infektion mit A-Streptokokken in Betracht kommt.

Gegen die Möglichkeit, daß diese Infekte durch den myeloproliferativen Prozeß selbst ausgelöst wurden, spricht ihr Auftreten in der frühen Vorgeschichte: meist länger als 10 Jahre vor dem Beginn der ersten Symptome eines MF-OMS-Syndroms.

Schema 1 - Mögliche Beteiligung Hämolisierender Streptokokken(A) an Vorerkrankungen bei NF-OMS Pat.

hämol. Streptokokken(A) (Streptok. pyogenes)	Eitrige Tonsill.	Fälle 28
	Scharlach	10
	Furunkulose	6
	Otitis media	2
	Eitrige Sinusitis	8
	Eitrige Mastitis	3
	Pneumonie	16
	Sonst. eitrige Erkr.	6

Gesamt: 79

Fälle

Rheumat. Karditis 3
Gelenkrheumatismus 13

Gesamt: 21

Die spärlichen Angaben über ASL-Titer bzw. ASL-Titeranstieg bei vorausgegangener Streptokokkeninfektion reichten leider nicht aus, diese Beobachtung zu stützen.

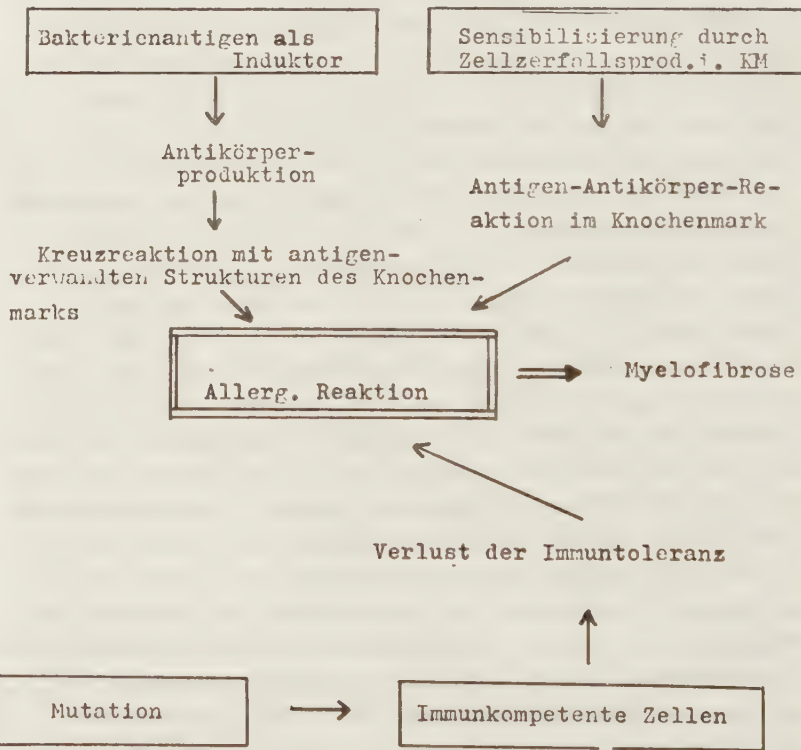
B. Chemische Noxen und Strahlenexposition

In 6 Fällen konnte anamnestisch ein Kontakt mit toxischen Substanzen wie Kohlenmonoxid, Chloramphenicol und Benzol nachgewiesen werden. Die Bedeutung chemischer Noxen für die Entstehung von Knochenmarknekrosen ist durch experimentelle Untersuchungen an Ratten in der Literatur von mehreren Autoren bestätigt worden.

Dies gilt vor allem für Saponin (Fi 22, Ar 69, Ma 72, Ob 73) und Bleiazetat (Se 63, Ta 71). Diese Substanzen verursachen Zirkulationsstörungen und führen zu direkter Zellzerstörung mit Hämolyse. Von Chloramphenicol ist bekannt, daß es schon in geringen Dosen zu einer Knochenmarkaplasie und Panzytopenie mit tödlichem Ausgang führen kann (Ku 74). Ob die obengenannten Noxen in unseren Fällen ein MF-OMS-Syndrom ausgelöst haben, ist nicht sicher. Auffällig ist jedenfalls das frühe Erkrankungsalter bei diesen Patienten. In 5 Fällen waren vor dem Auftreten eines MF-OMS-Syndroms ionisierende Strahlen angewendet worden. Tierversuche mit lokaler (Ku 66) und Ganzkörperbestrahlung (Du 69, Du 70, Fi 60, St 71) haben allerdings gezeigt, daß Bestrahlung allein wohl zu Aplasie des Knochenmarks mit Bildung von Fettmark, nicht aber zur typischen Ausprägung einer Myelofibrose führt (St 71). Nur bei zusätzlicher Sensibilisierung des Knochenmarks durch Übertragung antigenen Materials in Form allogener Knochenmarkzellen traten die Charakteristika einer MF auf.

Schema 2 -

Hypothese immunopatholog. Zusammenhänge bei
der Entstehung eines MF-OMS Syndroms



1. spontan

2. induziert durch chem. Noxen, Bestrahlung, Medik. u.a.

Das Schema 2 soll eine Hypothese der Pathogenese skizzieren, die aus diesen Beobachtungen (Abschnitt A. und B.) abgeleitet werden kann: Antigene, die bei bakteriellen Infekten freigesetzt werden (z.B. Streptolysin, Mukopolysaccharide), sind imstande, Antikörper zu erzeugen, die mit antigenverwandten Strukturen des Organismus im Sinne einer "Kreuzreaktion" reagieren (Ka 64) - ein Mechanismus, der bei der Entstehung des Rheumatischen Fiebers angenommen wird.

Auf ähnliche Weise wäre eine Reaktion mit antigenverwandten Strukturen des Knochenmarks denkbar. Von Mastzellen und Megakaryozyten ist bekannt, daß sie Mukopolysaccharide produzieren (Bu 74).

Stellt man in Rechnung, daß die meisten der chron. eitrigen Infekte auf Streptokokken zurückgehen, wie oben aufgezeigt wurde, könnte auf diesem Wege ein Zusammenhang zwischen den häufig aufgetretenen Infekten und der Pathogenese hergestellt werden.

Ein weiterer immunpathologischer Grundmechanismus ist die Mutation immunkompetenter Zellen. Diese kann spontan oder durch chem. Noxen, ionisierende Strahlen, Medikamente u.a. zustandekommen und einen Verlust der Immuntoleranz nach sich ziehen (Bu 59). Die Folge wäre eine veränderte Immunreaktion.

C. Das Auftreten der Tuberkulose

Das gehäufte Auftreten von Tuberkulose bei myeloproliferativen Erkrankungen wurde von vielen Autoren bestätigt (s. Literaturübersicht). Nach Beobachtungen von Muller, der bei 6000 Blutbildkontrollen von Patienten mit Lungentuberkulose keine auffälligen hämatologischen Veränderungen gefunden hatte (Mu 43) und Corr (Co 64) ist eine direkte ätiologische Beziehung zur MF-OMS unwahrscheinlich. Nach Auffassung von Burkhardt, der in der

Literatur bei MF und OMS in 7% der Fälle eine komplizierende Tuberkulose gefunden hat (Bu 74), disponiert die Myeloproliferation zur Tuberkulose eine Tuberkulose bei Myeloproliferation zur Entstehung eines MF-OMS-Syndroms. Die hier dokumentierten Fallbeobachtungen sind mit dieser Auffassung vereinbar.

2. Zur strukturellen Pathogenese

Nach der derzeit gültigen Auffassung gehen MF wie OMS aus einer gemischtzelligen oder megakaryozytären Myelose hervor. Diese Annahme wird durch die anamnestischen Erhebungen bestätigt. Daneben finden sich in unserem Krankengut Übergänge aus einer CML (in 12% der Fälle) und einer jahrelang bestandenen PV (9 %). Von letzteren wurden die Fälle unterschieden, bei denen die MF-OMS mit einem polyzythämischen Stadium beginnt (5 %).

Die megakaryozytäre Myelose und die CML zeigen keine Präferenz bezüglich der Verlaufsform: Beide gehen annähernd gleich häufig in eine MF wie in eine OMS über. Demgegenüber ist bei der PV und in den Fällen mit polyzythämischen Stadium eine überwiegende Tendenz zur Entwicklung einer MF festzustellen. Beim Übergang in eine OMS sind vor allem Frauen betroffen.

Inwieweit die Anwendung von Zytostatika den Übergang einer CML in eine MF-OMS begünstigt, ist ungeklärt (Ri 60, Hu 65, Kr 66). Burkhardt konnte aufzeigen, daß eine MF nicht in Abhängigkeit von der P^{32} -Therapie bei PV entsteht (Bu 73). Als mögliche Ursache des Übergangs in eine MF-OMS ist die obengenannte Mutation immunkompetenter Zellen, induziert durch Zytostatika bzw. chem. Noxen jedenfalls in Betracht zu ziehen.

Eine selbstständige Entstehungsgeschichte für MF und OMS wird aus unserem Material nicht erkennbar.

3. Klinisches Bild und Prognose

A. Erste Symptome

Die ersten Symptome eines MF-OMS-Syndroms sind meist uncharakteristisch. Am häufigsten waren in unseren Fällen Blässe, Müdigkeit, Dyspnoe und allgemeine Leistungsminderung erste Hinweise auf eine bestehende Anämie. Häufig waren auch unklare Oberbauchbeschwerden wie Druck- und Völlegefühl und Appetitlosigkeit mit Gewichtsverlust erste Beschwerden eines MF-OMS-Syndroms. Ein Vergleich mit den klinischen Befunden, die zum Zeitpunkt der Diagnose erhoben wurden, zeigt, daß es sich in den meisten Fällen um spät aufgetretene Symptome eines bereits fortgeschrittenen Krankheitsprozesses gehandelt haben dürfte: In 90 % der Fälle war bei Diagnosestellung die Milz vergrößert, davon in 58 % erheblich. Die Leber war in 44 % der Fälle über 4 cm unter dem rechten Rippenbogen vergrößert. Die Erythrozytenzahlen waren in 7 % der Fälle unter 2 Mill./mm³ vermindert.

Diese Befunde machen deutlich, daß zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem eigentlichen Beginn der myeloproliferativen Erkrankung klar unterschieden werden muß. Das Durchschnittsalter bei Beginn erster Symptome lag in unseren Fällen zwischen 54 und 56 Jahren. Dies stimmt mit dem von Ward und Block ermittelten Alter bei Symptombeginn überein (Wa 71). In dieser Aufstellung sind auch die Fälle mit vorausgegangener CML bzw. PV enthalten. Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Pathogenese zeigten sich allerdings deutliche Abweichungen hinsichtlich des Auftretens erster Symptome: Am spätesten begannen die Symptome in den Fällen, die aus einer megakaryozytären Myelose hervorgegangen sind: Zwischen dem 56. und 58. Lebensjahr. In den Fällen mit CML dagegen traten die ersten Symptome zwischen dem 43. und 45. Lebensjahr im Durchschnitt auf. Dazwischen liegen die PV-Fälle mit einem Durchschnittsalter zwischen 46 und 56 Jahren.

Ob das späte Auftreten erster Symptome in den Fällen mit megakaryozytärer Myelose darauf hinweist, daß eine megakaryozytäre Proliferation in höherem Alter einsetzt, oder ob in diesen Fällen Symptome erst in fortgeschrittenen Stadien auftreten, war aus unserem Material nicht erkennbar. Nach den obengenannten klinischen Befunden bei Diagnosestellung dürfte beides eine Rolle spielen.

B. Hämatologische Befunde

Vergleicht man die hämatologischen Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung untereinander, so sind folgende Zusammenhänge erkennbar:

Die Erythrozytenzahl lag bei normaler Milzgröße in einem Viertel der Fälle, bei Splenomegalie in der Hälfte der Fälle im Normbereich. In den übrigen Fällen war sie vermindert bzw. erheblich vermindert, am häufigsten bei normaler Milzgröße. Daraus ist zu folgern, daß eine Splenomegalie zumindest in 50 % der Fälle zu einer Normalisierung der Erythrozytenmenge führt. Bemerkenswert erscheint nach unseren Ergebnissen, daß dabei das Ausmaß der Splenomegalie keine Rolle spielt! Dies kann verschieden interpretiert werden: Die Milz nimmt an der Hämatopoese teil, sequestriert aber gleichzeitig (Br 65, Wa 71, Be 70), so daß auch bei erheblicher Splenomegalie nicht mehr Erythrozyten ausgeschwemmt werden und sich ein "Gleichgewicht" zwischen Proliferation und Abbau einstellt. Ward konnte allerdings nachweisen, daß die Destruktion der Erythrozyten in der Milz progredient ist (Wa 71). Eine andere Erklärung wäre, daß andere metaplastische Organe, besonders die Leber, den überwiegenden Abbau der Erythrozyten in der Milz kompensieren.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß zwischen der Lebergröße und der Zahl der peripheren Blutzellen keine Korrelation besteht.

Bedeutsam ist jedenfalls die Feststellung, daß in der Hälfte der Fälle mit stark vergrößerter Milz die Erythrozytenzahlen im Normbereich liegen. Unsere Beobachtung, daß Patienten mit einer erheblich vergrößerten Milz durchschnittlich länger lebten, als Patienten mit einer normalen bzw. leicht vergrößerten Milz, kann sowohl im Sinne einer lebenserhaltenden Wirkung der metaplastischen Blutbildung in diesem Organ gedeutet werden, als auch im Sinne einer geringeren Milzbeteiligung bei akuten Krankheitsverläufen.

Ein ähnliches Verhalten zeigen die Thrombozytenzahlen bei einer Milzvergrößerung. Daß neben der oben diskutierten Sequestration der Milz eine Hemmung der Zellproduktion im Mark (Wa 71, Br 65) als Ursache verminderter Zellzahlen in der Peripherie in Frage kommt, wird am Verhalten der hämatopoetischen Zellen nach einer Splenektomie deutlich: In über der Hälfte unserer Fälle war nach der Milzentfernung eine Thrombozytose aufgetreten. Diese Komplikation wird von verschiedenen Autoren beschrieben (Be 70, Bo 62, Wa 71). Ebenso waren die Leukozyten in 84% der Fälle vermehrt. Die Erythrozytenzahl dagegen stieg nach einer Splenektomie nicht an. Eine Erklärung hierfür konnte nicht gefunden werden.

Die bei Diagnosestellung vorgefundenen Blutbildkonstellationen unterscheiden sich hinsichtlich der Pathogenese. In den Fällen, die aus einer megakaryozytären Myelose hervorgingen, waren die Erythrozyten meist vermindert, die Granulozyten und Thrombozyten hingegen überwiegend im Normbereich. Eine Leukozytose war kennzeichnend für die Fälle mit vorausgegangener CML bzw. PV. Beim Übergang einer PV in eine MF-OMS lagen die Erythrozytenzahlen und die Thrombozytenzahlen meist im Bereich der Norm. Es hat den Anschein, daß bei der megakaryozytären Myelose zuerst die Erythropoese gestört ist. Wäre der Hyper-splenismus für die Verminderung der Erythrozytenzahlen

verantwortlich zu machen, so müßte auch ein Einfluß auf die Plättchenzahl erkennbar sein.

In den CML-Fällen dominiert beim Übergang in eine MF-OMS die Proliferation der Granulozyten, die bis zum Lebensende überwiegt. Thrombozyten und noch stärker die Erythrozyten sind als Folge ineffektiver Poese bzw. vermehrter Destruktion häufig vermindert.

Nach unseren Beobachtungen scheint die Abnahme der Thrombozytenzahl einen Einfluß auf die Krankheitsdauer zu haben. Bei einer Überlebenszeit von mehr als 2 Jahren fand sich in 23 % der Fälle eine Verminderung der Plättchenzahl. Mit zunehmender Verkürzung der Überlebenszeit stiegen die Thrombozytopeniefälle an. Bei einer Überlebenszeit von weniger als 3 Monaten waren in 75 % der Fälle die Plättchen vermindert. Eine Parallele hierzu war bei den Erythrozyten und Leukozyten nicht festzustellen.

Die Beobachtung, daß Blutungen in unserem Krankengut die häufigste Todesursache waren, und unter den Komplikationen an 2. Stelle nach den Nierenerkrankungen standen, unterstreicht die Bedeutung der Thrombozytopenie für die Prognose.

4. Krankheitsdauer und Prognose

Die Krankheitsdauer, ermittelt bei 70 verstorbenen Patienten, wird beeinflußt von der Verlaufsform (MF-OMS), vom Geschlecht und möglicherweise auch von dem Lebensalter, in dem die Krankheitssymptome in Erscheinung treten. Während hinsichtlich des Durchschnittsalters bei Auftreten der ersten Symptome keine signifikanten Unterschiede zwischen MF und OMS bestehen, findet sich bei MF und OMS eine unterschiedliche Krankheitsdauer:

Ein akuter Verlauf (weniger als 1 Jahr Überlebenszeit) und ein chron. Verlauf (über 9 Jahre) ist bei MF- Patienten etwa doppelt so häufig anzutreffen wie bei OMS- Patienten, die eine Disposition zu einer mittleren Verlaufsdauer (1-9 Jahre) aufweisen. Eine Erklärung hierfür kann weder aus einer unterschiedlichen Vorgeschichte, noch aus einer unterschiedlichen Komplikationshäufigkeit abgeleitet werden.

Daneben zeigen sich Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung: Männer haben häufiger einen akuten, Frauen hingegen häufiger einen mittleren Krankheitsverlauf. Prognostisch bedeutsam erscheint auch die Beobachtung, daß ungeachtet der Verlaufsform (akut, mittel oder chron.) im Durchschnitt ein ähnliches Sterbealter erreicht wird. Auch eine Betrachtung der Einzelfälle läßt nicht den Schluß zu, daß Patienten mit einem akuten Verlauf ein niedrigeres Lebensalter erreichen als Patienten mit einer Krankheitsdauer von mehr als 9 Jahren. Daraus wäre zu folgern, daß die Prognose vom Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome abhängt. Als Ursache wären biologische Altersveränderungen zu diskutieren, die mit einem Nachlassen der Aktivität des Knochenmarks einhergehen. Auch ist an den Einfluß einer mit fortschreitendem Alter veränderten Immunreaktion zu denken.

Ein Ergebnis, das trotz geringer Fallzahlen Erwähnung verdient, ist die mögliche Abhängigkeit der Prognose von der unterschiedlichen pathogenetischen Entwicklung: In den Fällen, die aus einer megakaryozytären Myelose hervorgegangen sind, beträgt die mittlere Krankheitsdauer etwa 7 Jahre. Ungünstiger ist die Prognose in den Fällen mit Übergang einer CML, am schlechtesten in den Fällen mit polyzythämischen Stadium (3 Jahre im Durchschnitt). Für die Ursache gibt es keinen Anhalt. Komplikationen wie Niereninsuffizienz, Blutungsneigung und Lebererkrankungen zeigten keine Präferenz einer der obengenannten Verlaufsformen.

5. Komplikationen und Todesursachen

Unter den Faktoren, die den Verlauf einer OMS-MF komplizieren, scheint der häufig auftretenden Hyperurikämie und ihren Folgen größere Bedeutung zuzukommen als bislang in der Literatur beobachtet werden konnte (siehe Literaturübersicht). Nephrolithiasis, chron. Pyelonephritis und Niereninsuffizienz als Folge eines erhöhten Harnsäurespiegels und - seltener - eine Kompressionshydronephrose als Folge einer exzessiven Milzvergrößerung stehen an erster Stelle der häufig aufgetretenen Komplikationen. Daneben kompliziert eine sek. Gicht - in unserem Krankengut in 16,2 % der Fälle - den Krankheitsverlauf.

Ein Vergleich MF-OMS hinsichtlich der Komplikationen zeigt: Renale Erkrankungen treten bei MF und bei OMS etwa gleich häufig in Erscheinung. Demgegenüber sind die an 2. Stelle der Häufigkeit stehenden Blutungen insbesondere bei Frauen mit OMS zu beobachten. Eine Erklärung hierfür konnte ebenso wenig gefunden werden wie für die Beobachtung, daß Lebererkrankungen wie Zirrhose und Cholangitis häufiger bei MF als bei OMS anzutreffen sind.

Hinsichtlich der Todesursachen zeigen sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen MF und OMS. Abweichungen treten ähnlich wie bei den Komplikationen vor allem in der Geschlechterverteilung innerhalb einer Verlaufsform auf. Eine sek. Infektion als Todesursache fand sich viermal häufiger bei Frauen als bei Männern mit OMS. Ein Zusammenhang zwischen Todesursachen und unterschiedlicher Pathogenese erscheint möglich, ist aber wegen der geringen Fallzahl nicht nachzuweisen. Immerhin zeigen die Fälle, bei denen die MF-OMS aus einer megakaryozytären Myelose, einer CML bzw. einer PV hervorgegangen sind, ein unterschiedliches Verteilungsmuster hinsichtlich der Todesursachen.

F. Zusammenfassung

Durch den Vergleich von anamnestischen, klinischen und histologischen Daten von 297 Patienten mit MF-OMS-Syndrom wurden die Beziehungen zwischen klinischen und strukturellen Krankheitserscheinungen und ihrer Vorgeschichte untersucht.

Bei Eltern und Geschwistern von MF-OMS-Patienten fanden sich in 58 % der Fälle neoplastische Erkrankungen. In 3 Fällen war eine Leukämie aufgetreten.

Die Analyse der Vorgeschichte brachte eine auffällige Häufigkeit unspezifischer, meist chron.eitriger Entzündungen zu Tage, deren Vorkommen in diesem Ausmaß bislang noch nicht beobachtet werden konnte.

In 4 von 14 Tuberkulosefällen war die Tuberkulose 16-36 Jahre einer MF vorausgegangen. In 10 Fällen war die Tuberkulose gleichzeitig bzw. nach dem Auftreten eines MF-OMS-Syndroms diagnostiziert worden. Eine komplizierende Tuberkulose war überwiegend in den OMS-Fällen zu beobachten.

Die Krankheit geht in den meisten Fällen aus einer histologisch definierten megakaryozytären bzw. gemischtzelligen Myelose, weniger häufig aus anderen myeloproliferativen Erkrankungen wie CML und PV hervor. Nach unseren Ergebnissen hat diese unterschiedliche Pathogenese einen Einfluß auf die Verlaufsform: Die Fälle mit vorausgegangener PV und mitpolyzythämischen Stadium gehen bevorzugt in eine MF über, die megakaryozytäre Myelose und die Fälle mit CML zeigen keine Präferenz einer der beiden Verlaufsformen. Auch die durchschnittliche Krankheitsdauer zeigte Unterschiede hinsichtlich der Pathogenese: Die beste Prognose hatten die Fälle mit vorausgegangener megakaryozytären Myelose, die schlechteste Prognose die Fälle mit polyzythämischen Stadium einer MF-OMS. Schließlich scheint auch ein Zusammenhang zwischen der Pathogenese und den Todesursachen zu bestehen:

Bei vorausgegangener CML bzw. bei einem akuten MF-OMS-Syndrom waren sek. Infektion und Blutung häufigste Todesursache, während bei einer MF-OMS ohne bekanntes Vorstadium Blutungen und Herzversagen an der Spitze der Häufigkeit standen.

Die Suche nach möglichen Ursachen und Auslösfaktoren ergab, daß abgesehen von der Myeloproliferation wahrscheinlich nicht ein ätiologischer Faktor allein ein MF-OMS-Syndrom auslöst, sondern mehrere Faktoren wie Zellsekrete, Proteinabbauprodukte und Gerinnungsfaktoren an verschiedenen Stellen des Immunsystems angreifen.

Erste Krankheitssymptome waren nach der Häufigkeit Anämiezeichen wie Blässe, Dyspnoe und Müdigkeit, daneben Inappetenz und unklare Oberbauchbeschwerden und schließlich Blutungsneigung.

Das Durchschnittsalter bei Beginn der ersten Symptome liegt zwischen 54 und 56 Jahren mit geringen Unterschieden zwischen Männern und Frauen.

Der Vergleich hämatologischer Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigt eine unterschiedliche Korrelation der peripheren Blutzellzahlen zu den Organen metaplastischer Blutbildung auf. Unter den Blutzellen scheint vor allem den Thrombozyten prognostische Bedeutung zuzukommen.

Häufigste Komplikationen waren die Nierenerkrankungen. Neben der häufiger beobachteten Hyperurikämie waren die erhebliche Splenomegalie und als Folge eine Kompressionshydronephrose die Ursachen der renalen Schädigung. Daneben komplizierten Blutungen und sek. Gicht den Krankheitsverlauf. Ein Vergleich der Leukozytenzahlen mit dem Harnsäurespiegel ergab einen deutlichen Anstieg der Hyperurikämiefälle bei erhöhten Leukozytenzahlen. Ebenso bestand eine Korrelation zwischen Harnsäurespiegel und Milzgröße: Eine Zunahme der Milzgröße ging mit prozentualem Ansteigen der Hyperurikämiefälle einher.

Häufigste Todesursache bei 56 Patienten waren Blutungen besonders des Magen-Darmtrakts. Danach folgten sek. Infektionen und Herz-Kreislaufversagen. Bei 15 von 70 Patienten trat ein Myeloblastenschub auf. Frauen waren häufiger betroffen als Männer. Das Verhältnis MF : OMS betrug 1 : 1.

Die Beurteilung der zusammengetragenen Fakten führt zu dem Ergebnis, daß MF und OMS hinsichtlich des klinischen Bildes und des Durchschnittsalters weitgehend übereinstimmen. Hier findet sich eine Parallele zu der histologischen Feststellung, daß MF und OMS sich qualitativ nur graduell unterscheiden (Bu 74).

Deutliche Unterschiede neben den röntgenologisch erfaßbaren Veränderungen beziehen sich auf die Krankheitsdauer, auf die unterschiedliche Verteilung der Geschlechter und - möglicherweise - auf die Pathogenese. Dagegen besteht hinsichtlich der Vorgeschichte, des Verlaufs einschließlich Komplikationen und Todesursachen eine bemerkenswerte Übereinstimmung.

G. Literaturverzeichnis

- An 64 ANDERSON, R.E., HOSHINO, T., YAMAMOTO, T.:
Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima.
Ann. Intern. Med. 60, 1-18 (1964)
- An 61 ANDRE, J., SCHWARTZ, R., DAMESHEK, W.: Tuberculosis
and myelosclerosis with myeloid metaplasia:
report of three cases.
J. Amer. med. Ass. 178, 1169-1174 (1961)
- An 58 ANDREASEN, A.P.: Myelofibrosis.
Kopenhagen: Munksgaard 1958
- Ap 38 APITZ, K.: Zur Histogenese der Knochenver-
änderungen bei osteosklerotischer Anämie.
Ver. dtsh. Ges. Path. 31, 486-494 (1938)
- Ar 69 ARGANO, S.A.P., TOBIN, M.S., SPAIN, D.M.:
Experimental induction of myelofibrosis with
myeloid metaplasia.
Blood 33, 851-858 (1969)
- Ba 66 BAIKIE, A.G.: Chromosomes and leukaemia.
Acta haemat. (Basel) 36, 157 (1966)
- Be 53 BEATTIE, J.W., WITHEY, J.L.: Polycythaemia,
leukoerythroblastosis and myelosclerosis.
Brit. Med. J. 2, 414 (1953)
- Be 70 BEGEMANN, H.: Klinische Hämatologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970
- Be 56 BEYREDER, J., RIEDER, H.: Zur Diagnostik und
Klinik der Osteomyelosklerose.
Acta haemat. 16, 299-314 (1956)

- Bl 50 BLOCK, M., JACOBSON, L.O.: Myeloid metaplasia.
J.Amer.Med.Ass. 143, 1390 (1950)
- Bo 64 BOLCK, F.: Myeloproliferatives Syndrom aus
der Sicht des Pathologen.
Z.ges.inn.Med. 19, Suppl.189 (1964)
- Bo 62 BOURONCLE, B.A., DOAN, C.A.: Myelofibrosis.
Clinical, hematologic and pathologic study of
110 patients.
Amer.J.Med.Sci. 243, 698-715 (1962)
- Bo 51 BOUSSER, J., SAVOIE, J.C.: Fréquence méconnue
de l'ostéosclérose au cours de érythroblastose
chronic de l'adult (ses aspects radiologiques
et anatomiques)
Sang 22, 613 (1951)
- Bo 53 BOUSSER, J., SAVOIE, J.C.: Les splénomégalias
myeloides de l'adult.
Sang 24,
- Br 65 BRUNNER, H.E.: Die Osteomyelofibrose.
Acta haemat. 34, 257-276 (1965)
- Bu 66a BURKHARDT, R.: Technische Verbesserungen und
Anwendungsbereich der Histo-Biopsie von Knochen-
mark und Knochen.
Klin.Wschr. 44, 326 (1966)
- Bu 66b BURKHARDT, R.: Präparative Voraussetzungen zur
klinischen Histologie des menschlichen Knochen-
marks. 1. und 2. Mitteilung.
Blut 13, 337 und 14, 30 (1966)

- Bu 69 BURKHARDT, R., PAPST, W., KLEBER, A.: Knochenmarkhistologie und Klinik der Polycythaemia vera. Arch.Klin.Med. 216, 64-104 (1969)
- Bu 70 BURKHARDT, R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1970)
- Bu 73 BURKHARDT, R.: Behandlung bei myeloproliferativen Krankheiten. München.Med.Wochenschr. 115, 878-891 (1973)
- Bu 74 BURKHARDT, R., BARTL, R., BEIL E., DEMMLER K., HOFMANN, E., KRONSEDER, A.: Myelofibrosis-Osteosclerosis Syndrome- Review of Literature and Histomorphology. Dahlem Workshop on Myelofibrosis-Osteosclerosis Syndrome, Berlin, November 13-15 (1974)
- Bu 59 BURNET, MAC FARLANE: The clonal selection theory of acquired immunity. Vanderbilt University Press, Nashville, Tenn., U.S.A. (1959)
- Ca 69 CANOSSO, G.C., ASCARI, E., ROMAGNOLI, R., PERUGINI, S.: Alterazioni radiologiche dell'apparato scheletrico nella mielofibrosi idiopatica (osservazione su 49 casi). Radiol.med. (Torino) 55, 97-116 (1969)
- Co 53 COOK, J.E., FRANKLIN, J.W., HAMILTON, H.E., FOWLER, W.M.: Syndrome of myelofibrosis. Arch.Intern.Med. 91, 704 (1953)
- Co 64 CORR, W.P., KYLE, W.P., BOWIE, E.J.: Hematologic changes in tuberculosis. Amer.J.Med.Sci. 248, 709 (1964)

- Cr 48 CRAIL,H.W.,ALT,L.,NADLER,W.H.: Myelofibrosis associated with tuberculosis. A report of 4 cases. Blood 3, 1426-1444 (1948)
- Cr 53 CROIZAT,P.,GUICHARD,A.,CREYSSEL,R.,NORMAND,S.: A propos des réactions osseuses dans les myélomes aleucémiques. Sang 24, 804 (1953)
- Cr 56 CROIZAT,P.,REVOL,L.,MOREL,P.,MOURIQUAND,C.,DRAPIER,Mme: A propos des 42 cas cliniques de réticulomyélose aleucémique essentielle. Sang 29, 364 (1956)
- Da 51 DAMESHEK,W.: Some speculations on the myeloproliferative syndroms. Blood 6, 372-375 (1951)
- Da 69 DAMESHEK,W.: Physiopathologie and course of polycythemia vera as related to therapy. J.Amer.med.Ass. 142, 790 (1969)
- De 64 DEMIDOWA,A.W.: Zu Fragen der Beziehungen zwischen Erythrämie und Myelofibrose. Z.ges.inn.Med. 19, 202 (1964)
- Dr 57 DRAPIER,P.: La myélose aleucémique (ostéofibro-réticulo-myélose). Lyon: Imprimerie des Beaux-Arts (1957)
- Du 69 DUNGWORTH,D.L.,GOLDMAN,M.,SWITZER,J.W.: Development of a myeloproliferative disorder in beagles continuously exposed to 90-Sr. Blood 34, 610-632 (1969)

- Du 70 DUNGWORTH,D.L.,GOLDMAN,M.,MC KELVIE,D.H.,
SWITZER,J.W.: Development of a form of myeloge-
nous leukemia in beagles exposed continuous-
ly to 90-Sr.
AEC Symp.Ser. 19, 272-289 (1970)
- Fi 60 FINKEL,M.P.,BERGSTRAND,B.J.,BISKIS,B.O.:
The consequences of the continuous ingestion
of 90-Sr by mice.
Radiology 74, 458-467 (1960)
- Fi 22 FIRKET,J.,CAMPOS,E.S.: General megakaryocyte
reaction to saponin poisoning.
Bull.Johns Hopkins Hosp. 33,271-283 (1922)
- Fi 63 FITZGERALD,P.H.,ADAMS,A.,GUNZ,F.W.:
Chronic granulocytic leukemia and the Phila-
delphia chromosome.
Blood 21, 183 (1963)
- Fo 66 FORRESTER,R.H.,LOURO,J.M.: Philadelphia
chromosome abnormality in agnogenic myeloid
metaplasia.
Ann.Intern.Med. 64, 622-627 (1966)
- Fo 64 FORSHAW,J.,HARWOOD,L.,WEATHERALL,D.J.:
Folic-acid deficiency and megaloblastic erythro-
poiesis in myelofibrosis.
Brit.Med.J. 1, 671 (1964)
- Fr 61 FRESEN,O.: On osteomyelosclerosis.
Acta Pathol.Jap. 11, 87-108 (1961)
- Go 64 GOH,K.,SWISHER,S.N.: Specifity of the Phila-
delphia chromosome.
Ann.Intern.Med. 61, 609-624 (1964)

- Go 66 GOSWITZ, F., LEE, G. R., CARTWRIGHT, G. E., WINTROBE, M. M.:
Erythrocyte reduced glutathione, glucose-6-phos-
phate dehydrogenase and 6-phosphogluconic dehydro-
genase in patients with myelofibrosis.
- Ha 73 HARTMANN, F.: Erkrankungen der Gelenke
In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hsg.:
R. Gross, P. Schölmerich. F.K. Schattauer-Verlag
Stuttgart-New York 1974
- Ha 59 HARTMANN, G., KLIMA, R., CZITOBER, H., RIEDER H.:
Zur Klinik und Pathologie der Osteomyelosklerose.
Wie.Z.inn.Med. 40, 437-454 (1959)
- Ha 72 HARTWICH, G., LUTZ, H.: Erkrankungen des myelo-
proliferativen Systems.
Med.Klin.(München) 67, 183-189 (1972)
- Ha 60 HASHIMOTO, M., YUMOTO, T., INADOMIN, K., MACHINO, S.,
OBATA, K.: Widely distributed necrosis of bone
marrow that follows the administration of hetero-
genous protein by injection.
Acta path.Jap. 10, 47-63 (1960)
- Ha 67 HAUSWALDT, CH., HUNSTEIN, W., COHRS, U.: Tierex-
perimentelle Erzeugung von Knochenmarksfibrosen
durch wiederholte Ovalbumininjektion beim
Kaninchen.
Schweiz.med.Wschr. 97, 1471-1472 (1967)
- He 47 HELLER, E. L., LEWISOHN, M. G., PALIN, W. E.:
Aleukemic myelosis, chronic nonleukemic myelo-
sis, agnogenic myeloid metaplasia, osteosclero-
sis, leuko-erythroblastic anemia, and synonymous
designations.
Amer.J.Path. 23, 327 (1947)

- He 60 HELLER, P., WEINSTEIN, H. G., WEST, M., ZIMMERMAN, H. J.:
Enzymes in anemia: A study of abnormalities of
several enzymes of carbohydrate metabolism in
plasma and erythrocytes in patients with anemia,
with preliminary observations of bone marrow
enzymes.
Ann. Intern. Med. 53, 898-913 (1960)
- He 79 HEUCK, G.: Zwei Fälle von Leukämie mit eigen-
tümlichem Blut resp. Knochenmarksbefund.
Virchows Arch. Path. Anat. 78, 475-496
- Hi 58 HICKLING, R. A.: Leukemia and related conditions
and the blood-uric-acid.
Lancet 1, 175-178 (1958)
- Hi 68 HICKLING, R. A.: The natural history of chronic
nonleukemic myelosis.
Quart. J. Med. 37, 267-279 (1968)
- Hu 65a HUBER, H., LEWIS, S. M., SZUR, L.: Anaemie und Gesamt-
menge zirkulierender Erythrozyten bei Osteomyelo-
sklerose.
Klin. Wschr. 43, 785 (1965)
- Hu 65b HUNSTEIN, W., HARWERTH, H. G., RAJU, S.: Biopische
Untersuchungen zur Frage der therapiebedingten
Knochenmarkfibrosen bei der chronisch myeloi-
schen Leukämie.
Med. Klin. 60, 991 (1965)
- Hu 67 HUNSTEIN, W., HAUSWALDT, CH., HÜNECKE, H.: Tierexpe-
rimentelle Erzeugung sklerosierender Markfibrosen
nach Injektion heterogener Antikörper beim
Kaninchen.
Klin. Wschr. 45, 679-681 (1967)

- Hu 66 HUNSTEIN,W.,HORT,W.: Zum Krankheitsbild der
vernarbenden Knochenmarksentzündung.
Schweiz.med.Wschr. 96, 1223 (1966)
- Hu 74 HUNSTEIN,W.,HAUSWALDT,CH.: Die Osteomyelo-
fibrose.
Klin.Wschr. 52, 305-317 (1974)
- Ik 67 IKKALA,E.,RAPOLA,I.,KOTILAINEN,M.: Poly-
cythämia vera and myelofibrosis.
Scand.J.Haemat. 4, 453 (1967)
- Ja 59 JACOBSON,H.G.,FATEH,H.,SHAPIRO,J.H.,SPAET,T.H.,
POPPEL,M.H.: Agnogenic myeloid metaplasia.
Radiology 72, 716 (1959)
- Ka 64 KAPLAN,M.H.: Immunologic cross-reaction
between group A streptococcal cells and mamma-
lien tissues-possible relationship to induction
of autoimmunity in rheumatic fever.
In: The streptococcus,rheumatic fever,and glo-
merulonephritis,hsg. von UHR,J.W.;WILLIAMS &
WILLIAMS,Baltimore,p.169 (1964)
- Ki 67 KILLMAN,S.A.: Myelofibrosis.
Clin. Orthop. 52, 95 (1967)
- Ki 64 KIOSOGLU,K.G.,ROSENBAUM,E.H.,MITUS,W.J.,
DAMESHEK,W.: Multiple chromosomal aberrations
in a patient with acute granulocytic leukemia
associated with Down's syndrom and twinning.
Blood 24, 134 (1964)
- Kl 58 KLIMA,R.,BEYREDER,J.,RIEDER,H.: Die Osteomyelo-
sklerose.
Wie.med.Wschr. 108, 424-428 (1958)

- Kl 62 KLIMA, R., RETTENBACHER-DAEUBNER, H., RIEDER, H.:
Myelomähnliche Paraproteinämie bei Osteomyelo-
sklerose.
Wien.Z.inn.Med. 43, 189-199 (1962)
- Kn 66 KNOSPE, W.H., BLOM, J., CROSBY, W.H.: Regeneration
of locally irradiated bone marrow. I. Dose depen-
dent, longterm changes in the rat, with parti-
cular emphasis upon vascular and stromal re-
action.
Blood, 28 398-415 (1966)
- Ko 57 KOLER, R.D.: Prognosis in the myelofibrosis-
myeloid metaplasia syndrome.
Clin.Res.Proc. 5, 57 (1957)
- Ko 58 KOLER, R.D., SEAMAN, A.J., OSGOOD, E.E., VANBELLING-
HAM, P.: Myeloproliferative diseases. Diagnostic
value of the leucocyte alkaline phosphatase
test.
Amer.J.Clin.Path. 30, 295 (1958)
- Ko 64 KOLLATH, J.: Radiogene Schäden der Knochen, des
Knochenmarks und der Gefäße nach Telekobaltbe-
strahlung. I. Experimente an Meerschweinchen,
Bestrahlungen mit 5000 R Co^{60} .
Strahlentherapie 123, 614-621 (1964)
- Ko 49 KORPASSY, B., KELEMEN, E.: Vasquez-Osler'sche
Krankheit-Panmyelose.
Acta Haemat. 2, 110 (1949)
- Ko 66 KORST, D.R., CLATANOFF, D.V., SCHILLING, R.F. :
On myelofibrosis with myeloid metaplasia.
Cancer (Philad.) 19, 1321-1332 (1966)

- Ko 66 KOUGH,R.H.: Idiopathic myelofibrosis with myeloid metaplasia of the spleen: a disease entity being recognized with increasing frequency.
Med.Times 94, 489 (1966)
- Kr 64 KRAUSS,S.,SOKAL,J.E.,SANDBERG,A.A.: Comparison of Philadelphia chromosome-positive and negative patients with chronic myelocytic leukemia.
Ann.Intern.Med. 61, 625 (1964)
- Kr 66 KRAUSS,S.: Chronic myelocytic leukemia with features simulating myelofibrosis with myeloid metaplasia.
Cancer (Philad.) 19, 1321-1332 (1966)
- Ku 74 KUSCHINSKY,G.,LÜLLMANN,H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974
- La 55 LANGE,R.D.,WRIGHT,S.W.,TOMONAGA,M.,KURASAKI,H., MATSOUKE,S.,MATSUNAGA,H.: Refractory anemia occurring in survivors of the atomic bombing in Nagasaki, Japan.
Blood 10, 312-324 (1955)
- Le 59 LEIGH,T.F.,CORLEY,C.D.,JR.,HUGULEY,C.M., ROGERS,J.V.,JR.: Myelofibrosis: The general findings in 25 proven cases.
Amer.J.Roentgenol. 82, 183 (1959)
- Le 74 LENNERT,K.: Blut und blutbildende Organe
In: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.Hsg.Eder,M.,Gedigk,P.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1974

- Le 57 LEONARD, B.J., ISRAELS, M.C.B., WILKINSON, J.F.:
Myelosclerosis: A clinicopathological study.
Quart.J.Med. 26, 131 (1957)
- Le 63 LEWIS, S.M., SZUR, L.: Malignant myelosclerosis.
Brit.med.J. 1, 472-477 (1963)
- Li 49 LIEBOW, A.A., WARREN, SH., COURSEY, E.: Pathology
of atomic bomb casualties.
Amer.J.Path. 25, 853-1027 (1949)
- Ly 62 LYNCH, E.C.: Uric acid metabolism in proliferative
disease of the marrow.
Arch.Intern.Med. 109, 639-653 (1962)
- Ma 59 MAGILL, G.B., WROBLEWSKI, F., LADUE, J.S.:
Serum lactic dehydrogenase and serum trans-
aminase in human leukemia.
Blood 14, 870 (1959)
- Ma 54 MARCHAL, G., BEAU, H., DUHAMEL, G., TOULOUSE, J.:
Association de tuberculose dans un cas de
métaplasie myéloïde avec ostéosclérose.
Bull.Mem.Soc.Med.Hop. 70, 826-831 (1954)
- Ma 72 MARTIN, H.: Tierexperimentelle Myelofibrosen
und Hyperostosen im Vergleich zur Osteomyelo-
sklerose des Menschen.
Zbl.allg.Path. 116, 244-256 (1972)
- Ma 66 MARTIN, H.K., LENNERT, K., SCHUBERT, J.C.F.:
Über die Grenzen der klinisch-morphologischen
Klassifizierung der myeloproliferativen Er-
krankungen. Verh. 10. Jahrestag des "Arbeitsaus-
schuß Medizin" in der Dtsch. Ges. für Dokumentation
25.-28. Oktober, 1965 Berlin (Stuttgart 1966)

- Ma 31 MARTLAND,H.S.: The occurrence of malignancy in radioactive persons. A general review of data gathered in the study of the radium dial painters, with special reference to the occurrence of osteogenic sarcoma and the inter-relationship of certain blood diseases.
Amer.J.Cancer 15, 2435-2516 (1931)
- Me 49 MERSKEY,C.: Chronic nonleukemic myelosis: Report of six cases.
Arch.Intern.Med. 84, 277 (1949)
- Me 37 METTIER,S.R.,RUSK,G.Y.: Fibrosis of the bone marrow (myelofibrosis) associated with a leukemoid blood picture.
Amer.J.Path. 13, 377 (1937)
- Mo 65 MODAN,B.,LILIENFELD,A.M.: Polycythemia vera and leukemia: The role of radiation treatment; A study of 1222 patients.
Medicine 44, 305 (1965)
- Mü 70a MÜLLER,D.,HABERLANDT,W.: Chromosomale und zytochemische Befunde bei Osteomyelosklerose.
Blut 20, 206-214 (1970)
- Mü 70b MÜLLER,D.: Klinik und Pathogenese der Osteomyelosklerose.
Dtsch.med.Wschr. 95, 643-648 (1970)
- Mu 43 MULLER,G.C.: Clinical significance of blood in tuberculosis, New York:Commonwealth Fund (1943)

- Na 62 NAKAI, G.S., CRADDOCK, C.G., FIGUEROA, W.G.:
Agnogenic myeloid metaplasia. A survey of 29
cases and a review of the literature.
Ann.Intern.Med. 57, 419 (1962)
- No 60 NOWELL, P.C., HUNGERFORD, D.A.: Chromosome
studies on normal and leukemic human leukocytes.
J.Nat.Cancer Inst. 25, 85 (1960)
- No 62 NOWELL, P.C., HUNGERFORD, D.A.: Chromosome
studies in human leukemia. IV. Myeloproliferative
syndrome and other atypical myeloid disorders.
J.Nat.Cancer Inst. 29, 911-919 (1962)
- Ob 73 OBERLING, F., CAZENAVE, J.P., SICK, H., WAITZ, R.:
Les événements microvasculaire dans la moelle
hématopoétique au cours des myéloscléroses
expérimentales.
Nouv.Rev.Fr.Hématol. 13, 193-220 (1973)
- Of 60 OFSTADT, J.: The myeloproliferative syndrome.
Morphological, histochemical, biochemical
and postmortem investigation of an unusual case.
Acta med.scand. 167, 29-36 (1960)
- Ok 60 OKABAYASHI, A.: Prolonged sensitization and
collagen disease. An experimental study.
Proc.VIII. Intern. Congr.Hemat. 1960,
Vol. 3, 1385-1390
- Pa 52 PANTLEN, H.: Zur Pathogenese der Osteosklerose
bei Blutkrankheiten.
Klin.Wschr. 30, 732-736 (1952)
- Pa 69 PATAKFALVI, A., ZOMBAI, E., GOGL, A.: Beitrag zur
Frühdiagnose der Myelofibrose.
Z.Gesamte Inn.Med. Ihre Grenzgeb. 24, 391-397 (1969)

- Pe 58 PEACE, R.J.: Myelonecrosis, extramedullary myelopoiesis and leukoerythroblastosis. A mesenchymal reaction to injury. Amer.J.Path. 29, 1029-1057 (1958)
- Pe 24 PENTIMALLI, F.: Über die chronische Proteinvergiftung. Klin.Wschr. 3, 2090-2093 (1924)
- Pe 53 PENTIMALLI, F.: Versuche zur experimentellen Erzeugung der Leukämien. Verh.dtsch.Ges.Path. 37, 221-232 (1953)
- Pi 62 PITCOCK, J.A., REINHARD, E.H., JUSTUS, B.W.; MENDELSON, R.S.: A clinical and pathological study of 70 cases of myelofibrosis. Ann.Intern.Med. 57, 73 (1962)
- Ra 60 RADENBACH, K.L., WOLFF, R.: Osteomyeloretikulose und Tuberkulose. Folia Haematol.N.F. 4, 266-293 (1960)
- Re 64 REISMAN, L.E., MITANI, M., ZUELZER, W.W.: Chromosome studies in leukemia. I. Evidence for the origin of leukemic stem lines from aneuploid mutants. New Engl.J.Med. 270, 591 (1964)
- Re 68 REPLOH, H., OTTE, H.J., Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie. 3.Aufl. Fischer, Stuttgart 1968
- Ri 60 RIEDER, H.: Die langjährige Mylerantherapie und ihre Nebenwirkungen. Proc. 7 th Congr. europ.Soc.Haemat., London 1959, Part II, 308 (1960)

- Ro 56 ROHR, K.: Myelofibrose und Osteomyelosklerose (Osteomyeloretikulose-Syndrom). Acta Haemat. (Basel) 15, 209 (1956)
- Ro 60 ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark, 3.Auflage, Stuttgart: Thieme 1960
- Ro 66 ROSENBAUM, D.L., MURPHY, G.W., SWISHER, S.N.: Hemodynamic studies of the portal circulation in myeloid metaplasia. Amer.J.Med. 41, 360 (1966)
- Ro 58 ROSENBERG, H.S., TAYLOR, F.T.: The myeloproliferative syndrome in children. J.Pediat. 52, 407-415 (1958)
- Ro 69 ROSENTHAL, D.S., MOLONEY, W.C.: Myeloid metaplasia: A study of 98 cases. Postgrad. Med. 45, 136 (1969)
- Ru 60 RUTISHAUSER, E., ROHNER, A., HELD, D.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ischämie auf den Knochen und das Mark. Virchows Arch.path.Anat. 333, 101-118 (1960)
- Sa 66 SAMUELSON, S.M., KILLANDER, A., WERNER, J., STENKVIST, B.: Myelofibrosis associated with tuberculous lymphadenitis. Acta Med.Scand., 179, Suppl. 445, 362 (1966)
- San 64 SANDBERG, A.A., ISHIHARA, T., CROSSWITHE, L.H.: Group-C trisomy in myeloid metaplasia with possible leukemia. Blood 24, 716 (1964)

- San 70 SANDBERG, A.A., HOSSFELD, D.K.: Chromosomal abnormalities in human neoplasia.
Annu.Rev.Physiol. 21, 379-408 (1970)
- San 62 SANDKÜHLER, St.: Knochenmarkfibrose und Osteomyelosklerose.
Tägl.Prax. 3, 167-180 (1962)
- Say 64 SAY, B., BERKEL, J.: Idiopathic myelofibrosis in an infant.
J.Pediat. 64, 580-585 (1964)
- Sch 52 SCHULZE, E., FRANKE, R., KOCH, E.: Über myeloische Metaplasie als klinisches Syndrom.
Dtsch.Arch.f.klin.Med. 199, 369 (1952)
- Se 63 SELYE, H., GABBIAN, G., TUCHWEBER, B.: An experimental model of osteomyelosclerosis.
Acta haemat. 29, 51-62 (1963)
- Sh 63 SHEE, J.C.: Myelosclerosis: An autoimmune disease ?
Lancet 1963, p. 773
- Si 67 SILVERSTEIN, M.N., GOMES, M.R., REMINE, W.H., ELVEBACK, L.R.: Agnogenic myeloid metaplasia: natural history and treatment.
Arch.Intern.Med. 120, 546 (1967)
- Si 69 SILVERSTEIN, M.N., LINMAN, J.W.: Causes of death in agnogenic myeloid metaplasia.
Mayo Clin.Proc. 44, 36-39 (1969)
- St 51 STODTMEISTER, R., SANDKÜHLER, S.: Knochenmark-atrophie und Knochenmarkfibrose.
Dtsch.med.Wschr. 76, 1431 (1951)

- St 53 STODTMEISTER, R., SANDKÜHLER, S.:
Osteosklerose und Knochenmarkfibrose.
Stuttgart: Thieme 1953
- St 68 STODTMEISTER, R., BECKER, H., CRONKITE, E. P.,
FLIEDNER, T. M., MESSNER, H.: Experimentelle
Knochenmarkfibrose in Ratten nach subletaler
Ganzkörper-Röntgenbestrahlung und Knochenmark-
transfusionen als Modell der menschlichen
Myelofibrose.
Schweiz.med.Wschr. 98, 1671-1673 (1968)
- St 71 STODTMEISTER, R., BECKER, H., FLIEDNER, T. M.:
Experimentelle Beobachtungen zum Verlauf
einer Myelofibrose-Entstehung.
Schweiz.med.Wschr. 101, 1775-1777 (1971)
- Sz 66 SZUR, L. S., LEWIS, S. M., PATH, M. C.: The haemato-
logical complications of polycythaemia vera
and treatment with radioactive phosphorus.
Brit.J.Radiol. 39, 122 (1966)
- Ta 71 TAKACSI-NAGY, L., JUHASZ, J.: Experimental
myelosclerosis.
Haematologia 5, 283-291 (1971)
- Ta 60 TANAKA, K. R., VALENTINE, W. N., FREDERICKS, R. E.:
Diseases or clinical conditions associated
with low leukocyte alkaline phosphatase.
N.Engl.J.Med. 262, 912-918 (1960)
- Ta 50 TAYLOR, H. E., SIMPSON, W. W.: Bone marrow fibro-
sis developing in aleukemic myelosis.
Blood 5, 348-375 (1950)
- To 69 TOBIN, M. S., ARGANO, S. A. P., TAN, C.: Myelofibrosis
in pediatric age group.
N.Y.St.J.Med. 69, 1080-1083 (1969)

- Ts 51 TSEVRENIS, H., THUILLEZ, A.C., PANAS, G.: Anémie érythroblastique avec ostéosclérose chez un tuberculeux pulmonaire.
Sang 22, 78-85 (1951)
- Up 55 UPTON, A.C., FURTH, J.: A transmissible disease of mice characterized by anemia, leucopenia, splenomegaly and myelosclerosis.
Acta haemat. (Basel) 13, 65-76 (1955)
- Va 52 VALENTINE, W.M., BECK, W.S., FOLLETTE, J.H., MILLS, H., LAWRENCE, J.S.: Biochemical studies in chronic myelocytic leukemia, polycythemia vera and other idiopathic myeloproliferative disorders.
Blood 7, 959-977 (1952)
- Va 69 VAN GORP, L.H.M., SWAEN, G.J.V.: Myelofibrosis in rats experimentally infected with murine leukaemia virus.
J.Path.Bact. 97, 235-240 (1969)
- Wa 71 WARD, H.P., BLOCK, M.H.: The natural history of agnogenic myeloid metaplasia and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome.
Medicine 50, 357-420 (1971)
- Wa 72 WARD, J.M., WRIGHT, J.F.: Pathology of radio-strontium exposure in cats.
Radiat.Res. 51, 84-96 (1972)
- We 60 WELLINGTON, M.S.: Association of cyanocobalamin deficiency with myeloproliferative states: Report of three cases.
Amer.J.Med.Sci. 239, 750 (1960)

- We 50 WEPLER, W.: Über Spätveränderungen der Periarteritis nodosa im Stammgebiet einer Extremität.
Frankfurt.Z.Path. 61, 499-515 (1950)
- Wi 42 WIENBECK, J : Endangitische Osteomyelosklerose (Winiwarter-Buergerische Krankheit der Wirbelsäule).
Arch.path.Anat. 309, 767-779 (1942)
- Wy 50 WYATT, J.P., SOMMERS, S.C.: Chronic marrow failure, myelosclerosis, extramedullary haematopoiesis.
Blood 5, 329 (1950)
- Za 71 ZAKHAROVA, A.V., KORENEVSKAYA, M.I., MOKEEVA, R.A., KLIMOVA, N.F., KOVALEVA, L.G., BATRASCHUK, E.I., TERNTIEVA, E.I.: Chromosomal complexes in leukemia, erythraemia and myelofibrosis.
Probl.Gematol.Pereliv Krovi 16, 3-8 (1971)
- Zi 56 ZIMMERMANN, N.: Über eine symptomatische Osteomyelosklerose der unteren Extremität als Folge der relativen Durchblutungsinsuffizienz bei Endangitis obliterans.
Verh.dtsch.Ges.Path. 39, 378-382 (1956)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.R.Burkhardt für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für seine konstruktiven und kritischen Anregungen und Diskussionen.

Mein Dank gilt insbesondere auch Frau Dr.med.A.Kronseder für ihre Unterstützung und Ratschläge.

Lebenslauf

Am 24. Mai 1946 wurde ich als zweites Kind des Kanzleisekretärs Georg Hofmann und seiner Ehefrau Georgine, geb. Schaller, in Amberg geboren. Von 1952 bis 1957 besuchte ich die Volksschule und anschließend das Humanistische Gymnasium in Amberg. Im Sommer 1966 legte ich dort die Reifeprüfung ab. Im September 1966 begann ich an der Hochschule der "Missionsgesellschaft für Afrika" in Trier das Studium der Philosophie, das ich im Sommer 1968 mit dem Philosophikum abschloß. Vom Herbst 1968 bis Sommer 1969 studierte ich bei der Missionsgesellschaft in Gap (Südfrankreich) Theologie und Französisch und absolvierte anschließend ein einjähriges Praktikum in Algerien. Im Herbst 1970 verließ ich die Missionsgesellschaft und immatrikulierte mich an der Medizinischen Fakultät der Universität München. Im Oktober 1971 bestand ich dort die Naturwissenschaftliche, im April 1973 die Ärztliche Vorprüfung. Am 28. Juni 1977 legte ich die Ärztliche Prüfung mit Erfolg ab. Seit dem 28. Dezember 1972 bin ich verheiratet.

